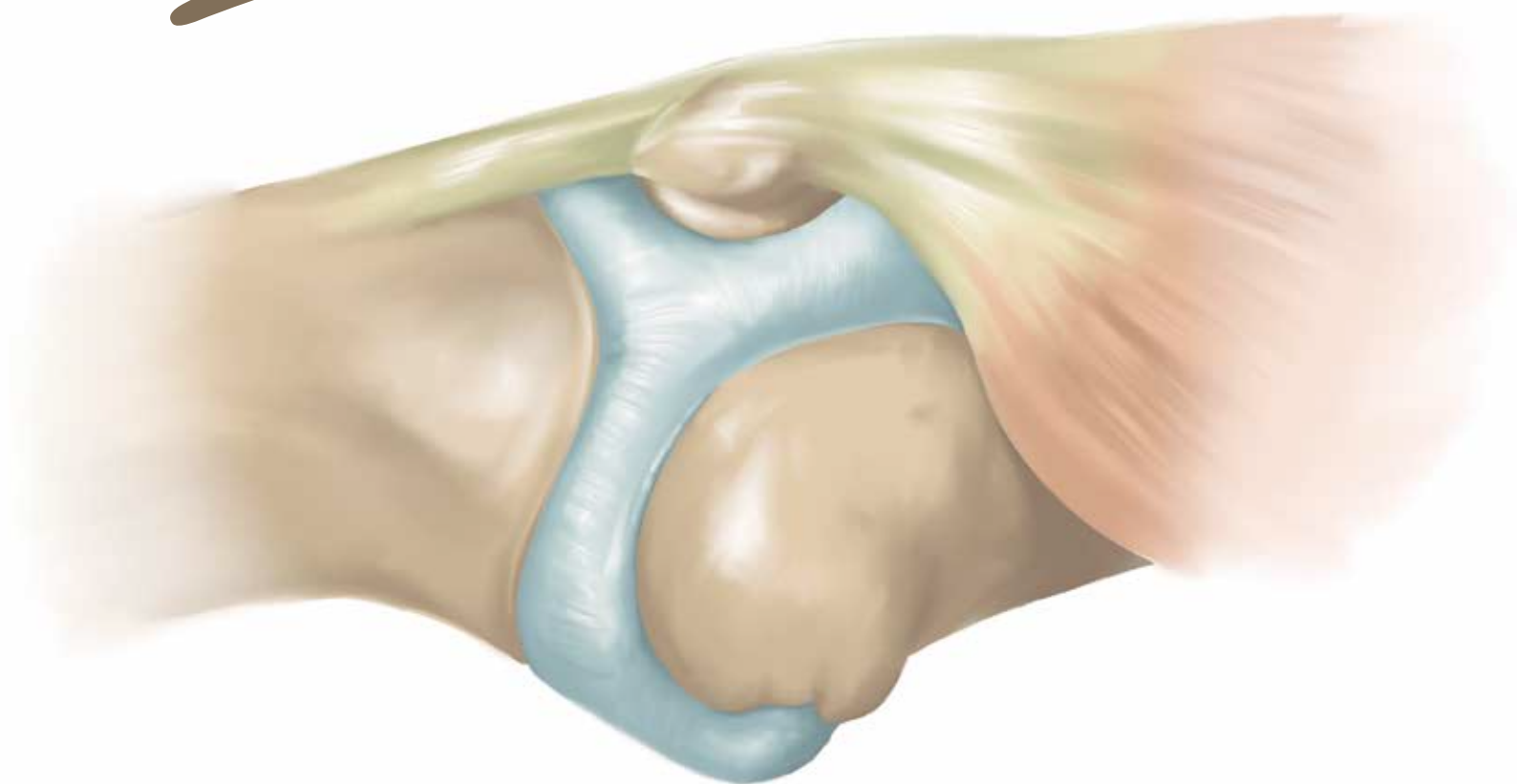


Rumatología



Coordinador

Luis Cabeza Osorio

Autores

Pedro Alarcón Blanco
Jesús Ballano Rodríguez-Solís

Beatriz Frade Sosa
Jorge Juan Fragío Gil
Pablo Martínez Calabuig

Zulema Rosales Rosado
Ángel Torralba Morón

Director de la obra

Fernando de Teresa Galván

Índice

01. Aspectos generales de las enfermedades reumáticas	1	07. Artrosis	57
1.1. Estructura articular	2	7.1. Definición	58
1.2. Historia clínica y exploración física	3	7.2. Clasificación	58
1.3. Exámenes de laboratorio	4	7.3. Anatomía patológica	58
1.4. Métodos de imagen en el diagnóstico de las enfermedades articulares	5	7.4. Manifestaciones clínicas	58
1.5. Tratamiento en Reumatología	5	7.5. Diagnóstico	59
02. Enfermedades metabólicas óseas	7	7.6. Tratamiento	59
2.1. Osteoporosis	8	08. Vasculitis	61
2.2. Osteomalacia y raquitismo	12	8.1. Definición	62
2.3. Enfermedad de Paget	14	8.2. Clasificación	62
03. Artritis reumatoide	17	8.3. Patogenia	62
3.1. Definición	18	8.4. Diagnóstico	62
3.2. Etiopatogenia y anatomía patológica	18	8.5. Tratamiento	62
3.3. Manifestaciones clínicas	18	8.6. Panarteritis nodosa	63
3.4. Evolución y pronóstico	21	8.7. Vasculitis de pequeño vaso ANCA positivas	64
3.5. Diagnóstico	21	8.8. Vasculitis de vaso grande	66
3.6. Tratamiento	23	8.9. Vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)	69
3.7. Artritis idiopática juvenil	25	8.10. Vasculitis predominantemente cutáneas	69
3.8. Enfermedad de Still del adulto	26	8.11. Tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger)	70
04. Espondiloartritis	29	8.12. Síndrome de Behçet	70
4.1. Espondilitis anquilosante	30	8.13. Vasculitis crioglobulinémica	71
4.2. Artritis reactiva	34	09. Lupus eritematoso sistémico	73
4.3. Artropatía psoriásica	36	9.1. Epidemiología	74
4.4. Artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal	38	9.2. Etiopatogenia	74
4.5. Espondiloartropatías en pacientes con el VIH	39	9.3. Manifestaciones clínicas	74
4.6. Otras espondiloartropatías y entidades relacionadas	40	9.4. Autoanticuerpos y otras alteraciones séricas	78
05. Artritis por microcristales	41	9.5. Diagnóstico	78
5.1. Hiperuricemia y gota	42	9.6. Tratamiento	80
5.2. Artritis debida a depósito de cristales de calcio	46	9.7. Síndrome antifosfolípido	82
06. Infecciones osteoarticulares	51	10. Esclerosis sistémica	85
6.1. Artritis séptica	52	10.1. Definición	86
6.2. Otras artritis infecciosas	54	10.2. Epidemiología	86
6.3. Osteomielitis	55	10.3. Etiopatogenia	86
		10.4. Manifestaciones clínicas	86
		10.5. Clasificación	88
		10.6. Diagnóstico	89
		10.7. Evolución y pronóstico	90
		10.8. Tratamiento	90
		10.9. Síndromes esclerodermiformes	90
		10.10. Enfermedad mixta del tejido conjuntivo	91



11. Amiloidosis y síndromes autoinflamatorios	93	14. Otras enfermedades	107
11.1. Amiloidosis	94	14.1. Policondritis recidivante	108
11.2. Síndromes autoinflamatorios	96	14.2. Fibromialgia	108
12. Síndrome de Sjögren	99	14.3. Enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4)	109
12.1. Etiopatogenia	100	14.4. Artropatía neuropática (de Charcot)	110
12.2. Manifestaciones clínicas	100	14.5. Osteoartropatía hipertrófica	110
12.3. Diagnóstico	101	14.6. Síndrome VEXAS	111
12.4. Tratamiento	102	Bibliografía	114
13. Miopatías inflamatorias	103		
13.1. Etiología	104		
13.2. Manifestaciones clínicas	104		
13.3. Diagnóstico	105		
13.4. Tratamiento	106		



Aspectos generales de las enfermedades reumáticas

Orientación MIR

Es necesario recordar las diferentes características del líquido sinovial según la patología y las indicaciones de artrocentesis y biopsia sinovial. Es conveniente utilizar la [Tabla 1.1](#) para repasar.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 174
- ▶ MIR 16-17, 191
- ▶ MIR 15-16, 136; MIR 15-16, 137
- ▶ MIR 14-15, 16

Conceptos clave

- Las articulaciones más numerosas en el organismo son las sinoviales y constan de cartílago, membrana y líquido sinovial.
- El cartílago es avascular y se encarga de amortiguar la carga y disminuir la fricción.
- Los sinoviocitos B de la membrana sinovial sintetizan ácido hialurónico que se añade al líquido sinovial, aumentando su viscosidad. El estudio del líquido sinovial es especialmente útil en el estudio de la monoartritis aguda.
- En una monoartritis aguda es prioritario practicar una artrocentesis para averiguar su causa.
- El líquido sinovial no inflamatorio (menos de 3.000 células/mm³, alta viscosidad, glucosa normal y proteínas de bajo peso molecular del plasma) es característico de la artrosis y de las articulaciones normales.
- El líquido infeccioso (más de 50.000 células, baja viscosidad, glucosa muy baja y elevación de proteínas) aparece en las infecciones bacterianas agudas. El diagnóstico definitivo, en este caso, lo dará el estudio microbiológico (gram y cultivo).
- El FR es una inmunoglobulina (habitualmente IgM) dirigida contra IgG que aparece en el 70% de los pacientes con AR. Puede observarse también en otras enfermedades autoinmunitarias, síndrome de Sjögren o el LES, o de otra naturaleza.
- Los ANA en títulos elevados aparecen en el lupus eritematoso sistémico (LES), lupus inducido por fármacos, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y esclerodermia.
- Los anticuerpos más específicos del LES son los anti-ADN de doble cadena y los anti-Sm. Los pacientes con LES que presentan anti-Ro tienen habitualmente lupus cutáneo subagudo.
- Los anticuerpos antifosfolípidos se asocian a trombosis y abortos de repetición, produciendo el SAF.
- Los c-ANCA son anticuerpos muy específicos de la granulomatosis con poliangeítis. Los p-ANCA aparecen en múltiples vasculitis sistémicas y en otras enfermedades inflamatorias.

Se define **articulación** como el **tejido** o el **conjunto de estructuras** que **sirven de unión** a dos **huesos** adyacentes.

1.1. Estructura articular

■ Clasificación de las articulaciones

Las articulaciones se clasifican **en función de la movilidad** que permiten (sinartrosis, anfiartrosis o diartrosis), o bien por el tejido que las forman. Así, se pueden distinguir los siguientes **tipos de articulaciones**:

- **Fibrosas.** Inmóviles o sinartrosis, como las suturas (craneales), las sin-desmosis (unión tibioperonea) o las gonfosis (unión de dientes con mandíbula y maxilar).
- **Cartilaginosas.** Con poca movilidad o anfiartrosis, como las sincondrosis (cartílago hialino): placa epifisaria en los huesos de crecimiento; o las sínfisis (fibrocartílago): sínfisis púbica y discos intervertebrales.
- **Sinoviales.** Diartrodiales con gran movilidad, como son todas las articulaciones periféricas y las interapofisarias vertebrales y sacroilíacas.

Recuerda

- Al igual que la sínfisis del pubis y los huesos en crecimiento, los discos intervertebrales son articulaciones cartilaginosas.

■ Estructura de las articulaciones diartrodiales o sinoviales

Los elementos fundamentales (**Figura 1.1**) que se deben conocer son los que se desarrollan a continuación.

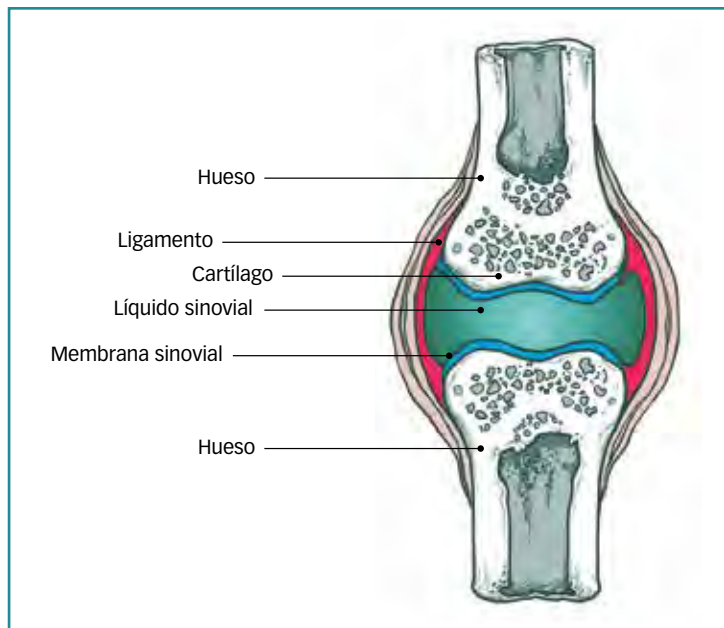


Figura 1.1. Estructura de la articulación sinovial.

Cartílago articular

El **cartílago articular** que **recubre las superficies óseas** es liso, de color blanco azulado y de un espesor de 2-4 mm.

Sus funciones son amortiguar la sobrecarga de presión de las superficies articulares y permitir el desplazamiento de las superficies óseas sin que se produzca fricción entre ellas. Carece de vascularización y de inervación.

Está compuesto por una red de fibras de colágeno tipo II y proteoglicanos producidos por los condrocitos. Las fibras de colágeno forman más del 50% del peso seco y se encargan del mantenimiento de la integridad del tejido. Los proteoglicanos son muy viscosos e hidrófilos, lo que produce una gran resistencia a la compresión.

Membrana sinovial

La **membrana sinovial** es un **tejido conjuntivo** que reviste la cara interna de la cavidad articular, excepto donde se encuentra el cartílago hialino.

Se divide en dos capas:

- La **capa íntima**, donde se encuentran los sinoviocitos.
- La **capa subíntima**, formada por un tejido fibroso (colágeno I y III), células adiposas, vasos sanguíneos y linfáticos, y nervios, que están en contacto con la capa fibrosa externa.

Interviene de forma activa en el **transporte de sustancias** desde el plasma sanguíneo a la cavidad articular.

Líquido sinovial

El **líquido sinovial** es un **ultrafiltrado del plasma** al que se añade ácido hialurónico sintetizado por los sinoviocitos B. Es viscoso, transparente, amarillo pálido y no coagula. Su concentración de electrolitos y glucosa es semejante al plasma. No contiene proteínas de alto peso molecular, como el fibrinógeno y las inmunoglobulinas, siendo la mayoría albúmina.

El número de células es de 0-200 células/mm³. El 25% son polimorfonucleares (PMN) y el resto mononucleares.

Fibrocartílagos interarticulares o meniscos

Algunas **articulaciones diartrodiales** tienen fibrocartílagos o meniscos firmemente fijados a la cápsula articular. Están formados, sobre todo, por colágeno tipo I y carecen de vascularización e inervación.

Sus funciones fundamentales son aportar estabilidad, soportar la carga y amortiguar los aumentos de presión. Se localizan en la rodilla y las articulaciones temporomandibular, esternoclavicular, acromioclavicular y radio-cubital distal.

Cápsula articular y ligamentos

La **cápsula articular** y los **ligamentos** están formados por agua (70%), colágeno tipo I y elastina. Su función es **aumentar la estabilidad de la articulación**. Los ligamentos tienen estructura cilíndrica o aplanada y se insertan en los dos extremos articulares.



■ Articulaciones de los cuerpos vertebrales

Los cuerpos vertebrales son un tipo especial de articulación (**Figura 1.2**). Está formada por los **discos intervertebrales**, que son 23. Estos se interponen entre los cuerpos vertebrales; son como una lente biconcava fijada anterior y posteriormente a los ligamentos vertebrales comunes. La altura de estos discos aumenta en sentido descendente (son más altos en la columna lumbar). Constan de un núcleo pulposo alrededor del cual se forma una estructura concéntrica denominada anillo fibroso. La superficie ósea del cuerpo vertebral se encuentra recubierta por cartílago.

Los discos intervertebrales únicamente poseen vascularización en niños y adolescentes. No tienen nervios. Hay terminaciones nerviosas en los puntos de unión de los ligamentos vertebrales comunes. Estos discos permiten los movimientos de flexión y extensión, lateralización y rotación axial.

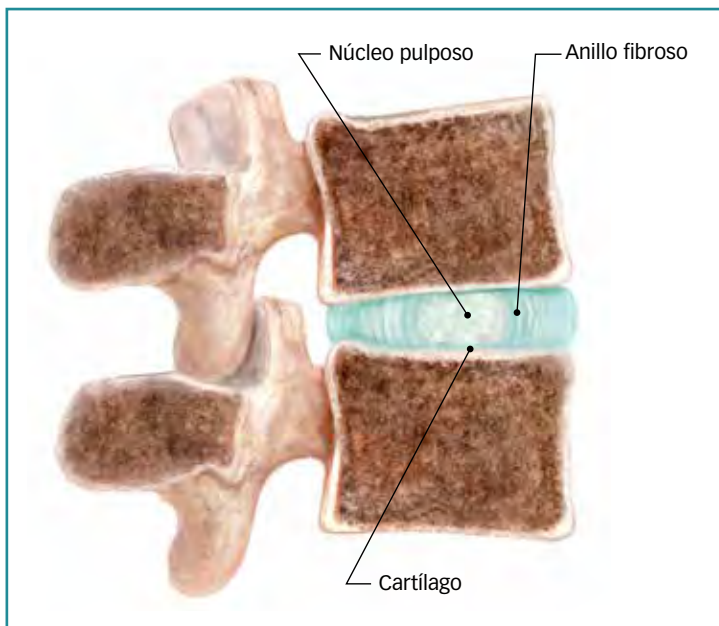


Figura 1.2. Estructura del disco intervertebral.

1.2. Historia clínica y exploración física

■ Historia clínica

En la evaluación inicial de las enfermedades reumáticas, son importantes ciertos aspectos del paciente, como la edad, el sexo, el grupo étnico y los antecedentes familiares.

Algunas patologías, como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la espondilitis anquilosante son más frecuentes en personas jóvenes, mientras que otras como la artrosis y la polimialgia reumática lo son en la población anciana. La gota y las espondiloartropatías predominan en hombres, y la artritis reumatoide (AR) y, especialmente, las conectivopatías como el LES, la esclerosis sistémica y el síndrome de Sjögren, en mujeres (**Tabla 1.1**).

Algunas predominan en la etnia caucásica (arteritis de células gigantes, Paget), mientras que otras son más frecuentes y graves en afroamericanos (sarcoidosis, LES). La agregación familiar se observa en las espondiloartritis, la gota, la AR, etc.

Uno de los primeros datos que se debe recabar en el paciente que consulta por síntomas musculoesqueléticos es el patrón del dolor: se denomina dolor mecánico al que disminuye con el reposo (p.ej. en la artrosis) y empeora con la actividad, mientras que el dolor inflamatorio (p.ej. en la AR, las espondiloartritis o la gota) típicamente empeora con el reposo y mejora con el ejercicio, pudiendo asociar signos inflamatorios locales (tumefacción, calor, eritema) y rigidez prolongada tras períodos largos de inactividad (característicamente, rigidez matutina tras el descanso nocturno).

PATOLOGÍAS SEGÚN LA EDAD	
Jóvenes	Ancianos
Lupus eritematoso sistémico (LES)	Paget
Enfermedad gonocócica diseminada	Arteritis temporal
Espondilitis anquilosante	Polimialgia reumática
Schönlein-Henoch	Hombro de Milwaukee
PATOLOGÍAS SEGÚN EL SEXO	
Femenino	Masculino
LES (9:1)	Gota (9:1)
AR (3:1)	Espondiloartropatías

Tabla 1.1. Enfermedades con afectación musculoesquelética, por edad y sexo.

Asimismo, es necesario identificar el número de articulaciones afectadas y su distribución. Los **trastornos articulares** se clasifican en:

- **Moarticulares** (1 articulación).
- **Oligoarticulares** (2 o 3 articulaciones).
- **Poliarticulares** (4 o más articulaciones).

Otros datos que se deben tener en cuenta en la historia clínica son la forma de comienzo (aguda en artritis séptica y gota, lentamente progresiva en artrosis); la distribución de las articulaciones afectadas (simétricas, en la AR, o asimétricas, en espondiloartropatías); la localización característica en extremidades superiores (AR) o inferiores (artritis reactiva [ARe], gota), la afectación del esqueleto axial (espondilitis anquilosante); así como la evolución crónica (artrosis), intermitente (gota), migratoria (fiebre reumática, artritis gonocócica) o aditiva (ARE).

También pueden proporcionar información los signos y síntomas extraarticulares, como la fiebre (LES), clínica cutánea característica (LES, ARE, dermatomiositis, esclerodermia), afectación ocular (enfermedad de Behçet, ARE), digestiva o genitourinaria (ARE) o del sistema nervioso (vasculitis, enfermedad de Lyme), síntomas secos (síndrome de Sjögren), debilidad muscular (miopatías inflamatorias), etc.

■ Exploración física

Su finalidad es determinar las estructuras afectadas, la naturaleza del proceso, la intensidad, las consecuencias funcionales y la presencia de manifestaciones generales.

1.3. Exámenes de laboratorio

A menudo es necesario realizar estudios de laboratorio en el paciente con patología reumatológica. Estos pueden permitir detectar la presencia o no de inflamación (reactantes de fase aguda como VSG o proteína C reactiva [PCR]), la afectación de diferentes órganos, la toxicidad derivada de los tratamientos o la frecuente comorbilidad que presentan los pacientes (determinaciones generales como hemograma, bioquímica con función hepática o renal, coagulación, entre otros).

Algunas determinaciones especiales son propias de algunas enfermedades reumáticas, en general, con sensibilidad y especificidad limitada, pero de gran utilidad en el diagnóstico (factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antifosfolípido, etc.).

■ Examen del líquido sinovial

El análisis del líquido sinovial es una técnica sencilla que permite diferenciar el derrame causado por procesos inflamatorios del provocado por procesos no inflamatorios o mecánicos. Asimismo, permite confirmar o descartar la naturaleza infecciosa de la artritis, por lo que es prioritario ante todo paciente con monoartritis aguda, especialmente febril, ya que esta es la presentación habitual de la artritis séptica.

Según las características estudiadas, el líquido sinovial se divide en no inflamatorio, inflamatorio (Figura 1.3) o infeccioso (Tabla 1.2).



Figura 1.3. Líquido sinovial inflamatorio.

El líquido puede ser hemorrágico en la artrosis, en la artropatía microcristalina por hidroxapatita y en los traumatismos. Este debe ser analizado con microscopio de luz polarizada para investigar la presencia de cristales.

Los cristales de urato monosódico que se encuentran en la gota aparecen como agujas finas y largas con fuerte birrefringencia negativa y son, con frecuencia, intracelulares. Los de pirofosfato cálcico dihidratado de la condrocalcinosis suelen ser pequeños, romboidales y con birrefringencia débilmente positiva.

Cuando se sospecha una infección, se debe realizar la tinción de Gram y los cultivos apropiados ► MIR 16-17, 191; MIR 15-16, 136.

■ Pruebas serológicas específicas

Las pruebas serológicas para el factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, niveles de complemento, etc., únicamente deben realizarse cuando existen datos clínicos que sugieran un diagnóstico específico.

La positividad de un autoanticuerpo en ausencia de clínica característica carece de valor diagnóstico (pueden existir falsos positivos en otras enfermedades, incluso en sujetos sanos), y, al contrario, ante un cuadro clínico característico no suele ser necesaria para el diagnóstico la presencia del autoanticuerpo (pueden existir formas seronegativas):

- **Factor reumatoide (FR).** Son anticuerpos, generalmente de clase IgM, dirigidos contra la fracción constante (Fc) de la IgG. La determinación por métodos de RIA (radioinmunoanálisis) y ELISA (*Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay*) es más sensible y permite el estudio de otros factores reumatoides diferentes al de IgM. Los FR no son específicos de la AR y pueden encontrarse en otras enfermedades, e incluso en el 1-5% de las personas sanas, aumentando su frecuencia con la edad. Solamente el 30% de los sujetos con FR poseen criterios para el diagnóstico de AR. En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 70-80% de los pacientes con AR tienen FR (IgM) positivo.
- **Anticuerpos antinucleares (ANA).** Pueden detectarse por múltiples métodos, pero el más utilizado es la inmunofluorescencia indirecta sobre células Hep2. La positividad de los ANA en títulos bajos es inespecífica, y puede aparecer en cualquier enfermedad del tejido conjuntivo, procesos infecciosos, e incluso en personas sanas. La positividad en títulos altos es propia de los siguientes procesos: LES (95%), lupus inducido por fármacos (100%), enfermedad mixta del tejido conjuntivo (100%) y esclerodermia (60-90%). La Tabla 1.3 resume los distintos ANA y las asociaciones clínicas.
- **Anticuerpos anticitoplasmáticos.** Anticuerpos antipéptidos citrulinados. Son muy específicos de la AR (98%) e identifican formas agresivas de la enfermedad, apareciendo hasta en el 80% de estos pacientes.

	MECÁNICO	INFLAMATORIO	SÉPTICO
Aspecto	Transparente	Turbio	Muy turbio, opaco Purulento
Viscosidad	Alta	Baja	Muy baja
Glucosa	Normal	Normal-baja ($\downarrow < 25\%$ respecto a plasma)	Muy baja ($\downarrow > 50\%$ respecto a plasma)
Células	< 2.000 (mononucleares)	$2.000-50.000^*$ (PMN)	> 50.000 (PMN)
PMN	Hasta 30%	25-90%	$> 90\%$
Proteínas	Normal	Alto	Muy alto
Láctico	Normal	Alto	Alto
Ejemplos	Artrosis, traumatismo	AR, LES, gota, artritis inflamatoria	Artritis séptica

* La artritis inflamatoria no infecciosa (p. ej., microcristalinas) pueden superar a veces las 50.000 células. Por el contrario, las infecciones crónicas no suelen superar este valor (TBC, *Brucella*, hongos).

Tabla 1.2. Análisis del líquido sinovial ► MIR 23-24, 174.



	ASOCIACIONES CLÍNICAS
ANA: LES (98%), lupus inducido (100%), EMTc (95-100%), esclerosis sistémica (70-95%), síndrome de Sjögren (70-90%)	
Anti-ADN ss	LES, otras enfermedades del tejido conjuntivo, inespecífico
Anti-ADN ds	LES (70%) específico. Se correlaciona con la actividad de la enfermedad y se asocia a lupus grave (nefritis, SNC)
Anti-Sm	LES (30%). El más específico del LES
Antihistona	LES inducido, pero también en LES espontáneo
Anti-Ro (SS-A)	Síndrome de Sjögren primario (60-70%), LES (30%), lupus neonatal, LCSA. Menor riesgo de nefritis
Anti-La (SS-B)	Síndrome de Sjögren primario (50-60%), LES (10-15%) Bajo riesgo de nefritis
Anti-Scl-70	ESC difusa (70%), ESC limitada (15%), afectación intersticial pulmonar
Anticentrómero	ESC limitada (75%), ESC difusa (15%), hipertensión pulmonar
Anti-RNP	EMTC (100%), LES (30-50%)
Anti-Jo1	Síndrome antisintetasa (miopatía, enfermedad pulmonar intersticial y manos de mecánico)

EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; ESC esclerodermia;
LCSA: lupus cutáneo subagudo; LES: lupus eritematoso sistémico.

Tabla 1.3. Anticuerpos antinucleares y asociaciones clínicas.

- **Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA).** Existen dos patrones por inmunofluorescencia: citoplásmico (c-ANCA), habitualmente dirigido específicamente contra la proteinasa 3 (anti-PR3) y muy característico de la granulomatosis con poliangéitis de Wegener; y perinuclear (p-ANCA), generalmente con especificidad contra la mieloperoxidasa (anti-MPO) y más característicos de la poliangéitis microscópica y de la granulomatosis eosinofílica con poliangéitis de Churg-Strauss, aunque también pueden aparecer en otras enfermedades (enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis autoinmunes, glomerulonefritis, etc.).
- **Anticuerpos antifosfolípido.** Constituyen una familia notablemente heterogénea de autoanticuerpos. Se dirigen, en realidad, contra los complejos expresados en las membranas celulares constituidos por fosfolípidos (cardiolipina) y por proteínas (β 2-glicoproteína 1). Parecen interferir en la función de varios componentes de la coagulación, lo que podría explicar su asociación a fenómenos trombóticos. Los principales son la anticardiolipina, y los anticuerpos anti- β 2-glicoproteína 1, (aunque existen otros descritos: antifosfatidilserina, antiprotrombina, etc.), que junto con el anticoagulante lúpico constituyen los criterios de laboratorio del síndrome antifosfolípido (SAF).
El llamado anticoagulante lúpico no constituye un anticuerpo reconocido contra ninguna estructura determinada, sino que consiste en una alteración de determinados parámetros de la coagulación (alargamiento del tiempo de cefalina o tromboplastina activada, que no se corrige al añadir plasma en el control de un sujeto sano y que depende de la presencia de fosfolípidos en la determinación).

1.4. Métodos de imagen en el diagnóstico de las enfermedades articulares

Los métodos de imagen empleados para diagnosticar las enfermedades articulares son:

- La **radiología convencional** es la técnica más accesible, pero carece de sensibilidad y especificidad. La escasa sensibilidad se traduce en que,

en cualquier proceso inflamatorio, en sus fases iniciales, la radiología no suele mostrar alteraciones (únicamente tumefacción de los tejidos blandos).

En cuanto a la especificidad, es baja porque diferentes procesos originan lesiones radiológicas similares. La radiología convencional permite apreciar lesiones óseas establecidas, por lo que es útil en patología traumática o en secuelas estructurales de procesos inflamatorios crónicos (erosiones en AR, sindesmofitos o puentes óseos en sacroilíacas en espondilitis anquilosante).

- La **ecografía** es una técnica no invasiva, rápida, barata, cómoda para el paciente, no asociada a radiación y que permite la exploración "dinámica" de las estructuras. Su principal limitación es que es operador dependiente. Permite valorar con adecuada resolución las partes blandas intra y periarticulares (útil tanto en patología mecánica como inflamatoria: tendinopatías, sinovitis, bursitis...), como la cortical ósea, aunque no llega al hueso subcortical (por lo que puede detectar erosiones en patología inflamatoria como AR) ▶ **MIR 14-15, 16**. Además, el examen de flujo *doppler* es muy útil para detectar procesos inflamatorios activos cuando existe poca expresividad clínica.
- La **gammagrafía isotópica** es una técnica muy sensible, ya que detecta las alteraciones funcionales antes de que aparezca una lesión estructural. Sin embargo, es poco específica al no tratarse de una técnica morfológica. El isótopo más frecuentemente empleado es el compuesto de tecnecio. El galio (Ga-67) es útil para identificar las infecciones y los procesos neoplásicos, ya que es en estos tejidos en los que se localiza.
Los leucocitos marcados con Indio-111 se utilizan para aumentar la especificidad de los compuestos de tecnecio en las infecciones osteoarticulares.
- La **tomografía computarizada** (TC) es la técnica de elección para visualizar el hueso, pero es inferior a la resonancia y a la ecografía para valorar las partes blandas, de ahí que su uso sea más limitado a patología traumatológica (fracturas).
- La **resonancia magnética** (RMN) es excelente para visualizar las partes blandas y muy sensible a la hora de valorar alteraciones inflamatorias a nivel óseo, por lo que es la técnica de elección para valorar una patología compresiva de la columna, para el diagnóstico de patología meniscal o ligamentosa de la rodilla y para el diagnóstico radiológico de procesos tales como osteomielitis, osteonecrosis o sinovitis vellonodular pigmentada. Además, es útil para la valoración de patología muscular inflamatoria (miositis) y para el estudio de la inflamación precoz en sacroilíacas y columna en procesos inflamatorios (espondiloartritis).

1.5. Tratamiento en Reumatología

Actualmente, el tratamiento en Reumatología está sufriendo cambios y avances constantes, sobre todo debido a las nuevas terapias biológicas.

A grandes rasgos, el tratamiento puede diferenciarse según se trate de pacientes con síntomas leves (se emplearán dosis bajas de corticoides o antiinflamatorios no esteroideos [AINE], según la patología) o de casos en los que exista afectación grave (se usarán dosis más altas de corticoides y, con frecuencia, se asociarán inmunosupresores [Tabla 1.4]). No obstante, en ocasiones se utilizan inmunosupresores en casos de síntomas leves, especialmente con finalidad corticoahorradora en pacientes que requieren corticoides a largo plazo.

Los inmunosupresores más comúnmente empleados son metotrexato (MTX), azatioprina, ciclofosfamida y micofenolato. Por otra parte, en los casos de artropatías crónicas, se usarán fármacos como MTX, sulfasalazina (SSZ), leflunomida o antipalúdicos como la hidroxicloroquina, además de las terapias biológicas.

SÍNTOMAS LEVES NO DAÑO DE ÓRGANOS VITALES	SÍNTOMAS GRAVES DAÑO DE ÓRGANOS VITALES
AINE ± corticoides dosis bajas (< 10-15 mg/día)	Corticoides dosis altas (bolos i.v.) ± inmunosupresores

Tabla 1.4. Bases del tratamiento en reumatología.

Los fármacos biológicos han supuesto una revolución en los últimos años en el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas. Se trata de moléculas producidas en sistemas celulares (de ahí su nombre), dirigidas de forma específica contra distintas citoquinas o sus receptores implicadas en diferentes procesos inflamatorios o dismunitarios. Suelen ser anticuerpos monoclonales (fármacos cuyo nombre contiene el sufijo *-mab*), aunque otros son proteínas de fusión que combinan diferentes receptores celulares con fragmentos Fc de inmunoglobulinas (sufijo *-cept*), y otros son antagonistas recombinantes de receptores celulares (sufijo *-ra*) (Tabla 1.5).

DIANA	ORIGEN	TIPO DE MOLÉCULA
-osu: hueso	-z(u): humanizado	-ra: antagonista Rc
-kin: interleukina	-o: ratón	-mab: anticuerpo monoclonal
-li: sistema inmune	-x(i): quimérico	-cept: proteína fusión
-tu: tumor	-(m/h) u: humano	

Ejemplo: Ri-tu-xi-mab: anticuerpo monoclonal quimérico frente a tumores.

Tabla 1.5. Nomenclatura de biológicos.

En el caso de los anticuerpos monoclonales, pueden ser de origen completamente murino (*-monab*), quiméricos (*-ximab*, si incluyen regiones variables murinas pero regiones constantes humanas), humanizados (*-zumab*, solo la zona específica de unión al antígeno es de origen murino) o completamente humanos (*-mumab* o *-umab*); siendo menos inmunogénicos y produciendo menos rechazo (desarrollo de anticuerpos antifármaco por parte del sistema inmune del paciente) cuando mayor sea el grado de humanización (Figura 1.4).

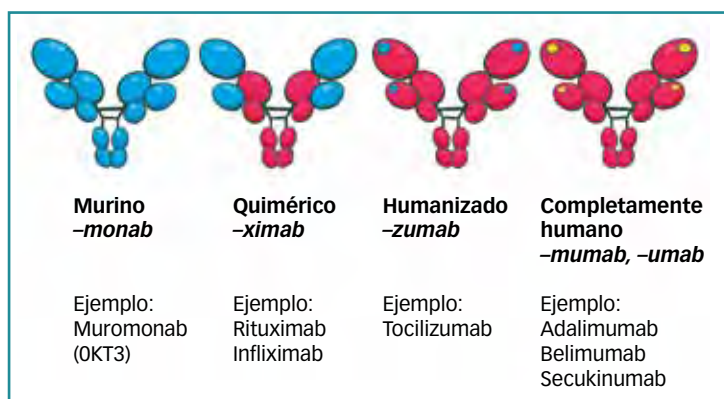


Figura 1.4. Anticuerpos monoclonales.

Algunos de los fármacos biológicos más utilizados en las enfermedades reumatológicas son:

- **Anti-TNF-α** (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol). Fueron los primeros que se desarrollaron, utilizados en el tratamiento de múltiples patologías: AR, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil (AIJ), enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis cutánea, vasculitis... **MIR 15-16, 137**.
- **Anti-IL-6** (sarilumab, tocilizumab). Se utiliza en el tratamiento de la AR, la AIJ además de en vasculitis de grandes vasos.
- **Inhibidor de la coestimulación de células T** (abatacept). Se trata de una proteína de fusión entre la IgG y el CTLA-4, un receptor de membrana de los linfocitos T, que interfiere en su estimulación. Se utiliza fundamentalmente en la AR.
- **Anti-CD20** (rituximab). Induce la depleción de linfocitos B maduros que expresan CD20, por lo que es de utilidad en varios procesos hematológicos (linfomas y leucemias B), además de en muchas enfermedades mediadas por inmunidad humoral (AR, vasculitis asociadas a ANCA, LES, síndrome de Sjögren, miopatías inflamatorias...). Hay otros fármacos que se dirigen contra el linfocito B, como el belimumab, empleado en el LES.
- **Anti-IL-1**. El antagonista de receptor de IL-1 anakinra se utiliza en la AR y en la enfermedad de Still del adulto y del niño (AIJ sistémica). También está disponible el canakinumab para el tratamiento de los síndromes de fiebre periódica, la enfermedad de Still y la gota.
- **Inhibidores del eje de las interleukinas IL-23 e IL-17**. Están implicados en la patogénesis de las espondiloartritis y enfermedades relacionadas, recientemente se han desarrollado varios fármacos contra estas citoquinas. Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra la interleukina 17 (ixekizumab, secukinumab y más recientemente el bimekizumab) se utilizan en espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y en la psoriasis cutánea, mientras que el ustekinumab (anticuerpo contra la subunidad común de las interleucinas 12 y 23) se utiliza en la artritis psoriásica, la psoriasis y la enfermedad de Crohn. Recientemente se dispone de fármacos dirigidos contra la interleukina 23 (guselkumab y risankizumab) útiles en psoriasis y artritis psoriásica.

Los corticoides son fármacos muy efectivos utilizados constantemente en la patología inflamatoria articular o sistémica, pero con mucha frecuencia causan efectos secundarios, en ocasiones graves, sobre todo usados en dosis altas.

Los corticoides tienen los siguientes efectos secundarios:

- **Susceptibilidad al desarrollo de infecciones.**
- **Endocrinos:** síndrome de Cushing; trastornos menstruales; impotencia; retraso del crecimiento; aumento de glucosa, lípidos y sodio; descenso de potasio y calcio.
- **Musculoesqueléticos:** miopatía, osteoporosis, osteonecrosis.
- **Oculares:** catarata, glaucoma.
- **Cardiovasculares:** hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca.
- **Gastrointestinales:** úlcera, pancreatitis, hemorragia.
- **Neuropsiquiátricos:** hipertensión intracraneal benigna, convulsiones, psicosis.
- **Dermatológicos:** acné, hirsutismo, fragilidad capilar, estrías, mala cicatrización.



Enfermedades metabólicas óseas

Orientación MIR

En este tema se estudian tres enfermedades:

- **Osteoporosis.** Se debe recordar la actitud terapéutica y las características de los principales fármacos que se emplean, así como diferenciar una fractura vertebral osteoporótica de una tumoral.
- **Osteomalacia.** Apartado poco importante. Hay que fijarse en su fisiopatología y saber reconocerla en un caso clínico.
- **Enfermedad de Paget.** Conviene revisar la foto de la enfermedad, el diagnóstico y tratamiento.

Preguntas MIR

- | | |
|---------------------|---|
| ► MIR 23-24, 160-GR | ► MIR 17-18, 123; MIR 17-18, 159 |
| ► MIR 22-23, 117 | ► MIR 16-17, 195; MIR 16-17, 228 |
| ► MIR 21-22, 121 | ► MIR 15-16, 229 |
| ► MIR 20-21, 116 | ► MIR 14-15, 94 |
| ► MIR 19-20, 180 | ► MIR 13-14, 155 |
| ► MIR 18-19, 33 | ► MIR 12-13, 66; MIR 12-13, 104; MIR 12-13, 135 |

Conceptos clave

- ◉ La osteoporosis densitométrica se define como la pérdida de masa ósea igual o superior a $-2,5$ DS, respecto a la masa ósea de sujetos jóvenes del mismo sexo (T-score).
- ◉ La forma más habitual de osteoporosis es la primaria. Como patologías secundarias que pueden producirla, son importantes las enfermedades endocrinas, las reumatológicas y algunos fármacos como los corticoides.
- ◉ El tratamiento actual de la osteoporosis incluye fármacos osteoformadores (romozosumab y teriparatida) y antirresortivos (los bifosfonatos y el denosumab). En pacientes con alto riesgo de fractura se prefiere la terapia secuencial (osteoformador seguido de antirresortivo).
- ◉ La enfermedad de Paget suele presentarse en ancianos y se descubre por alteraciones radiológicas en la estructura ósea o la elevación de fosfatasa alcalina. Su extensión se puede conocer con la gammagrafía ósea. El tratamiento de elección en los pacientes sintomáticos son los bifosfonatos.
- ◉ La causa más frecuente de osteomalacia es el déficit de aporte de la vitamina D. El patrón bioquímico característico es: hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperparatiroidismo secundario, elevación de la fosfatasa alcalina y descenso de la 25(OH) vitamina D.

La **naturaleza rígida del hueso** hace pensar que se trata de una estructura inerte, lo cual no es cierto. El hueso es un tejido dinámico que desempeña una función tanto de sostén como metabólica. Todo ello, gracias a un proceso continuo llamado **remodelado óseo** (Figura 2.1), cuyas funciones fundamentales son: reparación de las fracturas y microfracturas; adaptación del esqueleto a las necesidades mecánicas en cada momento y mantenimiento de la homeostasis de, entre otros, calcio, fósforo y magnesio.

El remodelado es un proceso muy complejo y no se conoce aún en su totalidad. De manera muy simplificada, consta de tres fases que, cuando se alteran, originan las enfermedades metabólicas óseas:

1. **Fase de resorción.** Las células implicadas son los osteoclastos y sus marcadores fundamentales, la hidroxiprolina urinaria y la fosfatasa ácida.
2. **Fase de formación.** Las células implicadas son los osteoblastos y su marcador, la fosfatasa alcalina.
3. **Fase de mineralización.** Está regulada, entre otros, por el osteocito, y están implicados en ella la vitamina D, el calcio y el fósforo.

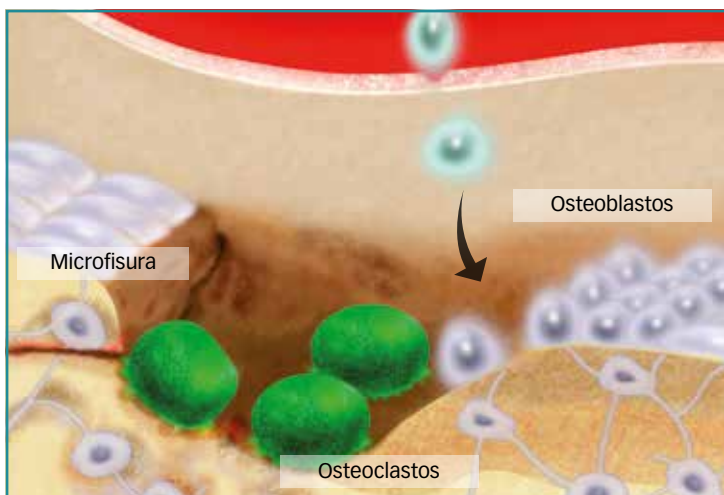


Figura 2.1. Remodelado óseo.

2.1. Osteoporosis

La **osteoporosis** es la **enfermedad metabólica ósea más frecuente** y se caracteriza por una reducción de masa ósea generalizada (menor formación que resorción) y un **deterioro de la arquitectura del hueso (deterioro de la microarquitectura del hueso)**. Esta situación condiciona un aumento de la fragilidad ósea, una alteración en la resistencia ósea y un mayor riesgo de fractura.

La **densitometría ósea (DMO)** se utiliza para determinar la densidad mineral ósea. La Organización Mundial de la Salud emplea los valores de esta prueba (Figura 2.2) para definir diferentes conceptos (Tabla 2.1).

- **T-score:** es una comparación de la masa ósea del paciente con la de un adulto joven del mismo sexo. Se utiliza para valorar mujeres posmenopáusicas y varones mayores de 60 años. Sirve para definir osteoporosis densitométrica.
- **Z-score:** es una comparación de la masa ósea del paciente con la de una persona sana de la misma edad y sexo. No sirve para definir osteoporosis. Solo describe la masa ósea normal o baja para la edad y sexo. Se utiliza para valorar a mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años.

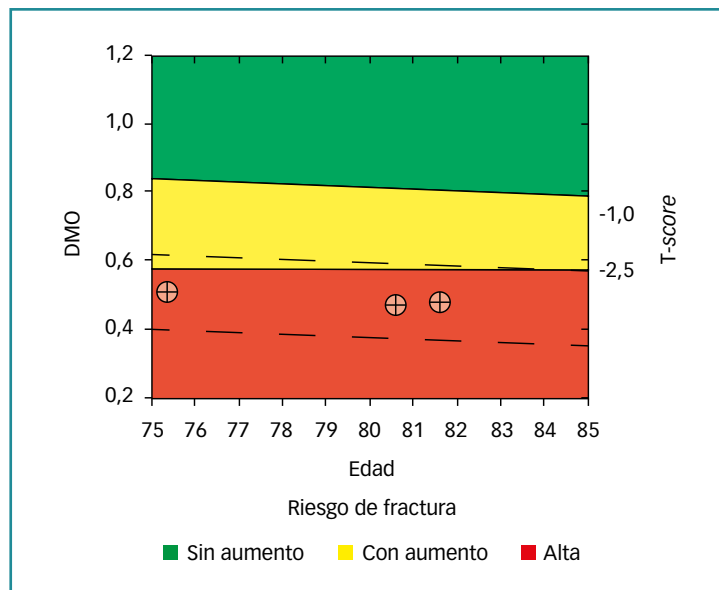


Figura 2.2. Ejemplo de DMO.

T-SCORE	INTERPRETACIÓN
Entre +1 y -1 DS	Normal
Entre -1 y -2,5 DS	Osteopenia
< -2,5 DS	Osteoporosis
< -2,5 DS + fractura por fragilidad	Osteoporosis grave

DS: desviaciones estándar.

Tabla 2.1. Definiciones de masa ósea.

La masa ósea va incrementando durante los primeros años de vida y adquiere su pico máximo entre los 25-35 años. A partir de este momento, se produce un descenso progresivo que hará perder aproximadamente un 0,7% de masa ósea al año.

Definición de osteoporosis

La **osteoporosis** se define según dos parámetros:

1. **Densitométrico:** T-score en columna lumbar, cuello de fémur o cadera total < -2,5 DS.
2. **Antecedente de fractura:**
 - Fractura de cadera por fragilidad en mujer posmenopáusica o varón > 50 años (independientemente del valor de la DMO).
 - Fractura por fragilidad vertebral, húmero proximal o pelvis en mujeres posmenopáusicas y varones > 50 años si tienen una DMO baja (T-score < -1,0).

Recuerda

- La osteoporosis es una enfermedad asintomática hasta que aparece la fractura, siendo la fractura vertebral la más frecuente.
- Las fracturas por fragilidad se asocian con un aumento de la morbimortalidad, la fractura de cadera es la que implica una mayor mortalidad.



■ Clasificación

Hay dos tipos de osteoporosis:

- **Osteoporosis primaria o idiopática.** Es la más frecuente (95% de los casos en mujeres, aproximadamente el 60% en varones). Está relacionada con el envejecimiento y la pérdida de función gonadal.
- **Osteoporosis secundaria.** En la **Tabla 2.2** se enumeran algunas de las enfermedades y medicaciones asociadas con la disminución de la masa ósea.

ENFERMEDADES ENDOCRINOLÓGICAS Y METABÓLICAS	Hipogonadismo, hiperparatiroidismo, hipercorticismismo (exógeno o endógeno), hipertiroidismo, hipofosfatasa Asociada a otras enfermedades metabólicas
ENFERMEDADES GENÉTICAS	Osteogénesis imperfecta, homocistinuria, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan
ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico
FÁRMACOS	Corticoides ► MIR 14-15, 94; MIR 13-14, 155, anticoagulantes, anticonvulsivos, antiestrógenos, ciclosporina, litio
OTRAS	Escorbuto, déficits nutricionales, mastocitosis sistémica, enfermedades pulmonares crónicas, insuficiencia renal
ESTILO DE VIDA	Alcoholismo, fumadores, vida sedentaria

Tabla 2.2. Causas de osteoporosis secundaria.

Recuerda

- La causa más frecuente de osteoporosis es la primaria.
- La osteogénesis imperfecta es una enfermedad genética que produce un descenso difuso de la densidad ósea y se manifiesta por fracturas. Se diagnostica mediante biopsia ósea.

■ Manifestaciones clínicas

La osteoporosis es **asintomática**. Los síntomas aparecen como complicaciones de esta (fracturas). Hay que tener muy presente que la aparición de fracturas por fragilidad afecta a la calidad de vida del paciente (dolor y pérdida de autonomía) y puede aumentar también la mortalidad sin olvidar el coste social y sanitario asociado. En cuanto a su **localización**, se distinguen las siguientes:

- Las fracturas más frecuentes son las **vertebrales**. Habitualmente aparecen entre D7 y L2 (sospechar origen tumoral por encima de D6), y suelen ser anteriores, generando deformidad en cuña (no se afecta el muro posterior de la vértebra). Pueden ser asintomáticas o manifestarse como un dolor de espalda de inicio agudo con irradiación frecuente hacia el abdomen en cinturón y una duración variable que puede llegar a ser de hasta 4-6 meses. La consecuencia más inmediata es la disminución de la talla y el desarrollo de cifosis dorsal ► MIR 22-23, 117.
- La fractura de **cadera** (cuello femoral, inter o pertrocantérea, subtrocantérea o diafisaria) precisa hospitalización e intervención quirúrgica en casi todos los casos. Según las series, la fractura de cadera implica el fallecimiento del 20% de los pacientes en los primeros 3-6 meses. Asocia un aumento importante de la mortalidad.
- Las fracturas en **húmero y antebrazo** suelen tener una mejor curación con menor morbilidad.

■ Diagnóstico

Consideraciones generales

Las pruebas complementarias utilizadas para el estudio de pacientes con osteoporosis son:

- La **DMO** es la técnica de elección por su bajo coste, fácil acceso y ausencia de daño al paciente. No obstante, tiene varios problemas, como verse interferida por diversas situaciones (delgadez, artrosis, presencia de prótesis...) o medir solo la densidad ósea y no la actividad del remodelado óseo. Es una técnica poco sensible para predecir fracturas, por lo que no se recomienda de forma sistemática en las pacientes durante la menopausia. La DMO que se realiza en el estudio de osteoporosis es la de columna lumbar y la de cadera. La de antebrazo no está indicada de rutina, solo en aquellos pacientes en los que no pueda realizarse en otras localizaciones o en casos de hiperparatiroidismo.
- La **radiología convencional** es un método poco sensible, y no sirve para diagnosticar osteoporosis. Sí permite identificar fracturas. Es especialmente importante para la identificación de fracturas vertebrales que no se hayan diagnosticado previamente. Está indicada en el estudio inicial de los pacientes con sospecha de osteoporosis (**Figura 2.3**).
- La prueba que permitiría diagnosticar con certeza una osteoporosis sería la **biopsia ósea** que, en esta enfermedad, se emplea solo con fines de investigación.



Figura 2.3. Múltiples aplastamientos vertebrales dorsales en paciente con osteoporosis. Se observa, como hallazgo casual, un gran aneurisma de aorta.

Indicaciones de estudio

Las indicaciones de realización de un estudio de la densidad ósea actualmente serían:

- **Fractura por fragilidad.**
- Presencia de **dos o más factores de riesgo de fractura**:
 - Pacientes mayores de 65 años.
 - Índice de masa corporal menor de 20.
 - Antecedente materno de fractura de fémur.

- Uso de glucocorticoides (> 5 mg/día de prednisona o equivalente durante al menos 3 meses).
- Presencia de **causas de osteoporosis secundaria**.

En pacientes con alto riesgo de fractura NO hay que retrasar el inicio del tratamiento por el estudio de osteoporosis. Primero se iniciará el tratamiento y después se realizará el estudio.

Herramientas diagnósticas

Son las siguientes:

- Historia clínica completa recogiendo datos demográficos y factores de riesgo.
- Exploración física buscando deformidades y registrando peso y talla.
- Estudio de las pruebas de imagen que tenga realizadas el paciente (fracturas, acúñamientos, etc.).
- Analítica completa con sistemático de sangre y bioquímica (incluir calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, función renal, VSG, proteinograma, vitamina D y PTH) para poder realizar un adecuado diagnóstico diferencial (Tabla 2.3).
- DMO de cadera, de cuello femoral o de columna lumbar. La densitometría de antebrazo solo se emplea cuando las anteriores no pueden ser usadas (prótesis, placas, clavos, etc.) ▶ MIR 18-19, 33.
- **Índice FRAX** si es necesario (Figura 2.4). Es una herramienta web que permite predecir el riesgo absoluto de fractura osteoporótica de cadera a 10 años en ambos sexos combinando factores clínicos de riesgo, con o sin la DMO. Cada país establece su punto de corte. Su objetivo es ayudar a la toma de decisiones respecto al tratamiento farmacológico, pero hay mucha controversia en cuanto a su aplicabilidad en la práctica clínica.

MIELOMA	VSG aumentada, hipercalcemia, componente monoclonal en suero y orina
OSTEOMALACIA	Hipocalcemia, hipofosforemia y aumento de la FA Líneas de Looser-Milkman
METÁSTASIS ÓSEAS	VSG aumentada, afectación del pedículo y arco posterior. Fundamentalmente por neoplasias de pulmón, mama, próstata, riñón y aparato digestivo
ENFERMEDAD DE PAGET	Elevación de los parámetros de resorción y formación ósea. Gammagrafía

Tabla 2.3. Diagnóstico diferencial de la osteoporosis.



Figura 2.4. Índice FRAX.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial (Tabla 2.3) se debe realizar con aquellos procesos que produzcan pérdida de masa ósea y fracturas, y con las causas de osteoporosis secundaria (Tabla 2.2). Hay que sospechar una fractura patológica en aquellas fracturas vertebrales que afectan al muro posterior de la vértebra.

Tratamiento

Algoritmo de decisión e indicaciones de tratamiento

En la Figura 2.5 se trata el algoritmo de decisión en osteoporosis y las indicaciones de tratamiento.

- **Riesgo de fractura elevado.** Todo paciente con diagnóstico de osteoporosis tiene riesgo de fractura. Directamente se realizaría tratamiento farmacológico, pudiéndose completar el estudio *a posteriori* sin retrasar, en ningún caso, el inicio del tratamiento ▶ MIR 16-17, 195; MIR 15-16, 229; MIR 13-14, 155. No existe un listado concreto que nos indique qué pacientes presentan alto riesgo de fractura, pero, para el examen MIR, se puede resumir en tres circunstancias:
 - Fractura por fragilidad vertebral o en cadera en pacientes mayores de 50 años, o en otras localizaciones si hay osteopenia (T-score < -1,0 DS).
 - Presencia de un T-score < -2,5 DS en columna o cadera, pero teniendo en cuenta otros factores de riesgo (edad, sexo, antecedentes y comorbilidades y cifra de la DMO).
 - Uso crónico de corticoides.
- **Riesgo de fractura bajo o intermedio.** Se deben valorar las indicaciones de la realización de estudio (véase el subapartado de Diagnóstico). Si el cribado está indicado: analítica, Rx de columna dorsal y lumbar, y DMO. De esta forma, se establecerá de nuevo el riesgo de fractura de una forma más exacta.
 - Riesgo bajo: recomendaciones generales.
 - Riesgo alto: medidas generales y tratamiento farmacológico activo.

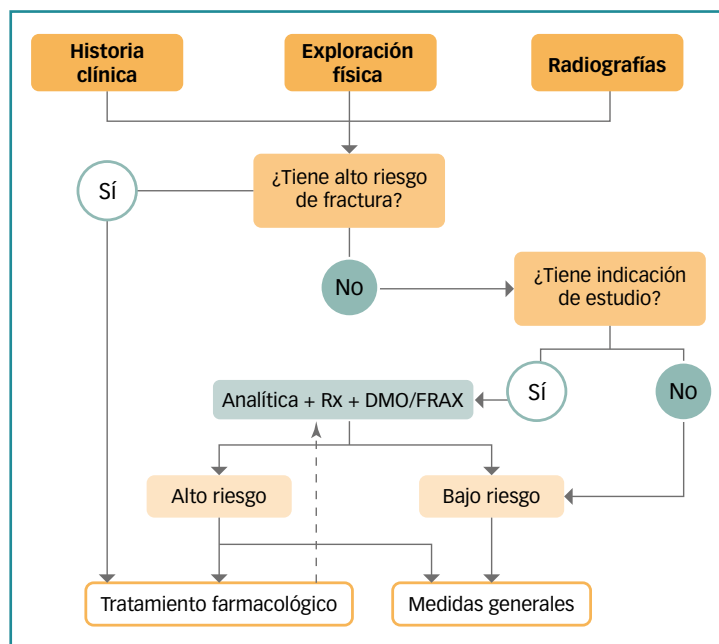


Figura 2.5. Algoritmo de decisión en osteoporosis, indicaciones de tratamiento.



Medidas generales

Se basan en **tres pilares**:

1. **Reducir los factores de riesgo**: abandonar el tabaco, moderar el consumo de alcohol, realizar ejercicio de impacto de manera habitual y asegurarse una adecuada exposición al sol.
2. **Prevención de caídas**: adecuar convenientemente el entorno del paciente, identificar fármacos que puedan aumentar su riesgo y corregir déficits visuales.
3. **Aconsejar una alimentación adecuada** con suficiente aporte de calcio (800-1.200 mg/día), vitamina D (800 UI/día) y proteínas. Si el paciente no alcanza las necesidades mínimas, se proporcionarán suplementos de calcio con vitamina D.

En pacientes con hipercalcemia sin antecedentes de cólicos nefríticos cálcicos, en lugar de administrar calcio en suplementos, es posible pausar tiazidas, puesto que corrigen la hipercalcemia ► **MIR 12-13, 135**.

Tratamiento farmacológico

• Antirresortivos:

- **Bifosfonatos** (alendronato, risedronato, zoledronato, ibandronato) ► **MIR 21-22, 121**. Son análogos del pirofosfato inorgánico y potentes inhibidores de la resorción ósea. Disminuyen la aparición de fracturas vertebrales y del cuello de fémur. Se pueden administrar vía oral o intravenosa, en pauta diaria, semanal, mensual o anual. Están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con hipocalcemia ► **MIR 23-24, 160-GR**.
- **Denosumab**. Es un anticuerpo monoclonal humano inhibidor del RANK ligando que inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, disminuyendo la resorción ósea. Previene fracturas vertebrales y no vertebrales. Administración subcutánea semestral.

No puede ser suspendido sin un tratamiento de sellado (bifosfonato) por riesgo de efecto rebote y aparición de fracturas. Se puede usar en pacientes con insuficiencia renal.

► Efectos secundarios de los fármacos antirresortivos:

- Frecuentes.
 - Gastrointestinales (esofagitis, gastritis), solo en los que se administran por vía oral, mialgias y dolor óseo.
 - La administración intravenosa de bifosfonatos (zoledronato) se asocia a síndrome pseudogripal.
- Raros:
 - **Osteonecrosis de mandíbula**. Aparece tras un procedimiento dental donde se manipule el hueso. La mayoría de los casos descritos se producen en pacientes oncológicos en los que los bifosfonatos se emplean para el tratamiento de la hipercalcemia tumoral o de las metástasis óseas (con dosis más elevadas), siendo raro en osteoporosis ► **MIR 20-21, 116; MIR 19-20, 180**. Aunque habitualmente se ha relacionado con los bifosfonatos, es un efecto adverso que también puede aparecer con el denosumab, ya que es un efecto de clase (fármacos antirresortivos) ► **MIR 17-18, 123**.
 - **Fractura atípica de fémur**. Fracturas que suceden en la localización habitual, pero con un aspecto diferente (línea transversal u oblicua, puede afectar ambas corticales...). Efecto adverso de clase. Puede aparecer tanto con bifosfonatos como con denosumab.

• Osteoformador:

- **Análogos de la PTH (teriparatida, abaloparatida)**. Se utiliza la forma recombinante del fragmento aminoterminal 1-34 de la hormona paratiroidea por su efecto paradójico osteoformador cuando se administra diariamente por vía subcutánea. Se utiliza durante 18-24 meses. Es eficaz para fracturas vertebrales y de cuello de fémur.
- **Romosozumab**. Anticuerpo monoclonal que ejerce un efecto dual sobre el hueso al aumentar la formación ósea (efecto principal) y disminuye la resorción. Se administra por vía subcutánea mensualmente durante un año. Es el último fármaco que ha sido aprobado para el tratamiento de la osteoporosis. Está contraindicado en pacientes con antecedente de infarto o accidente cerebrovascular. También está contraindicado en pacientes con hipocalcemia.

• Modificadores selectivos de los receptores estrogénicos o SERM (raloxifeno, tamoxifeno y bazedoxifeno). Actúan reduciendo el remodelado.

- Previenen las fracturas vertebrales, no de cuello femoral. El raloxifeno reduce la incidencia del cáncer de mama sin incremento en el riesgo de cáncer de útero (a diferencia del tamoxifeno). Su uso es excepcional.
- Efectos secundarios. Incrementan el riesgo de enfermedad tromboembólica, el raloxifeno aumenta la sintomatología del climaterio (especialmente si se administra en los 2 años siguientes a la menopausia).

• Otros tratamientos. Cuando la osteoporosis es secundaria, hay que tratar la enfermedad desencadenante (por ejemplo, si existe un hipogonadismo se tratará con terapia hormonal sustitutiva).

• Futuros tratamientos.

- Terapia combinada. Se están realizando estudios combinando un fármaco osteoformador con un fármaco antirresortivo, con buenos resultados hasta el momento.

Elección del fármaco

La elección de un fármaco u otro dependerá de las características de cada paciente, aunque en general el patrón de elección será el siguiente:

- Pacientes con muy alto riesgo de fractura: tratamiento inicial osteoformador (romosozumab, análogo de la PTH) seguido de tratamiento antirresortivo. Son pacientes con muy alto riesgo de fractura:
 - Dos o más fracturas vertebrales.
 - Una fractura vertebral o de cadera y DMO con T-score < -3.
 - DMO T-score < -3,5.
- Pacientes con alto riesgo de fractura: tratamiento antirresortivo. Son pacientes con:
 - Fractura por fragilidad previa.
 - DMO con T-score < -2,5 (osteoporosis densitométrica).
 - DMO osteopenia y factor de riesgo de fractura (tratamiento con glucocorticoides, artropatía inflamatoria, tratamiento con inhibidores de estrógeno, entre otros).
- Pacientes con riesgo moderado de fractura: en estos casos se puede plantear tratamiento con SERM (raloxifeno). Como alternativa, se podría indicar tratamiento antirresortivo. Son pacientes con riesgo moderado aquellos con DMO < -2,5 y las siguientes 3 condiciones:
 - En cuello de fémur T-score > -2,0.
 - Sin fracturas.
 - Edad menor de 65 años.

Tratamiento de las fracturas producidas por osteoporosis

Pueden ser de dos tipos:

- **Fracturas de cadera.** Generalmente requieren tratamiento quirúrgico asociado al rehabilitador.
- **Fracturas vertebrales.** Se tratan con analgesia y reposo, cuando hay dolor; se puede indicar un corsé. La inyección percutánea de cemento artificial (vertebroplastia) logra mejoría del dolor, pero aumenta el riesgo de fractura de las vértebras inmediatamente superiores e inferiores, por lo que su uso en osteoporosis es limitado.

Recomenda

- La primera línea de tratamiento habitualmente son los bifosfonatos. Siempre que se pauten corticoides (dosis medias-altas durante más de 3 meses) a un paciente, se debe asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D asociando bifosfonatos.

2.2. Osteomalacia y raquitismo

La **osteomalacia** es una enfermedad caracterizada por un **defecto en la mineralización ósea**. Cuando aparece en la infancia se denomina raquitismo, y en este caso se altera también el cartílago del crecimiento.

La mineralización requiere una concentración adecuada de calcio y fósforo; por ello las dos causas principales de osteomalacia son las alteraciones en el metabolismo de la vitamina D y el fósforo.

Fisiopatología

La **Figura 2.6** resume el metabolismo de la vitamina D y la **Figura 2.7** los cambios que aparecen en los pacientes con una osteomalacia por déficit de vitamina D.

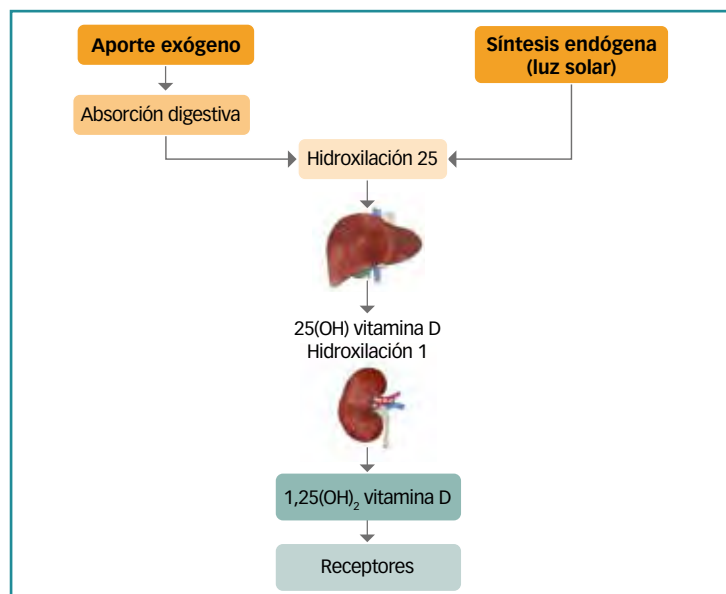


Figura 2.6. Metabolismo de la vitamina D.

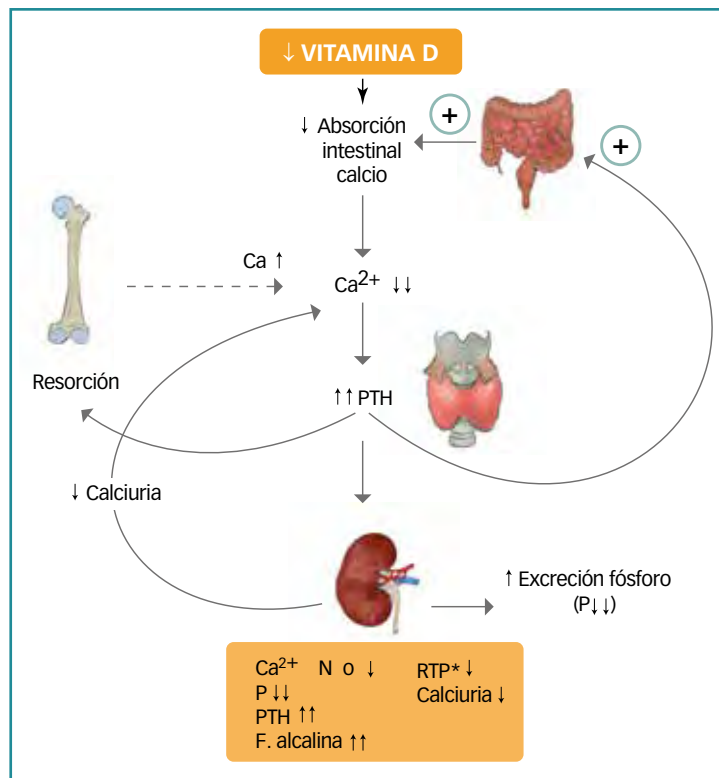


Figura 2.7. Déficit de vitamina D.

La **reducción de fósforo** produce por sí misma osteomalacia, en estos casos no se observa hiperparatiroidismo secundario. Esta situación se debe a una disminución del fósforo extracelular. Puesto que el riñón es el principal órgano regulador de la homeostasis del fósforo, este tipo de osteomalacia suele asociarse a alteraciones a este nivel.

Recomenda

- La sola disminución del fósforo en sangre provoca osteomalacia, sin necesidad de hiperparatiroidismo secundario.

Etiología

En la **Tabla 2.4** se describen las causas de osteomalacia.

DÉFICIT DE VITAMINA D	Aporte insuficiente	Ingesta inadecuada, escasa exposición al sol
	Malabsorción intestinal	Resección intestinal ▶ MIR 12-13, 66, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, etc.
	Alteraciones en su metabolismo	Insuficiencia renal, insuficiencia hepática, tratamiento con anticonvulsivos, raquitismo congénito tipo I (déficit de 25(OH)) o tipo II (defectos del receptor de la 1,25(OH) ₂ vitamina D)
DÉFICIT DE FÓSFORO	Aporte insuficiente	Ingesta inadecuada, abuso de antiácidos con aluminio
	Disminución de reabsorción tubular	Raquitismo resistente a la vitamina D ligado al cromosoma X, osteomalacia hipofosfatémica resistente a la vitamina D de aparición en el adulto, acidosis tubular renal, ingesta de fármacos, síndrome de Fanconi

Tabla 2.4. Causas de osteomalacia.



■ Manifestaciones clínicas

Son las siguientes:

- **Raquitismo:**
 - Deformidades óseas: abombamiento patológico del cráneo con ensanchamiento de las suturas (cráneo tabes); prominencia de las uniones condrocostales (rosario raquítico). Sin tratamiento aparecen deformidades en pelvis y extremidades, arqueándose la tibia, el fémur, el cúbito y el radio.
 - Fracturas patológicas.
 - Debilidad e hipotonía derivadas de la hipocalcemia, en casos graves puede existir tetania.
 - Trastornos del crecimiento.
- **Osteomalacia:**
 - Deformidades óseas: muy raras hoy en día, incluirían el tórax en campana y el esternón en quilla, entre otras.
 - Fracturas patológicas: auténticas fracturas (por lo general, en el cuello del fémur) y pseudofracturas o líneas de Looser-Milkman (**Figura 2.8**) (bandas radiotransparentes que cruzan de forma perpendicular la cortical).
 - Lo más frecuente: dolor óseo, sordo y difuso que se exagera a la palpación, así como debilidad muscular, sobre todo proximal, afectando a cintura escapular y pelviana (con electromiografía [EMG] y biopsia muscular normales).

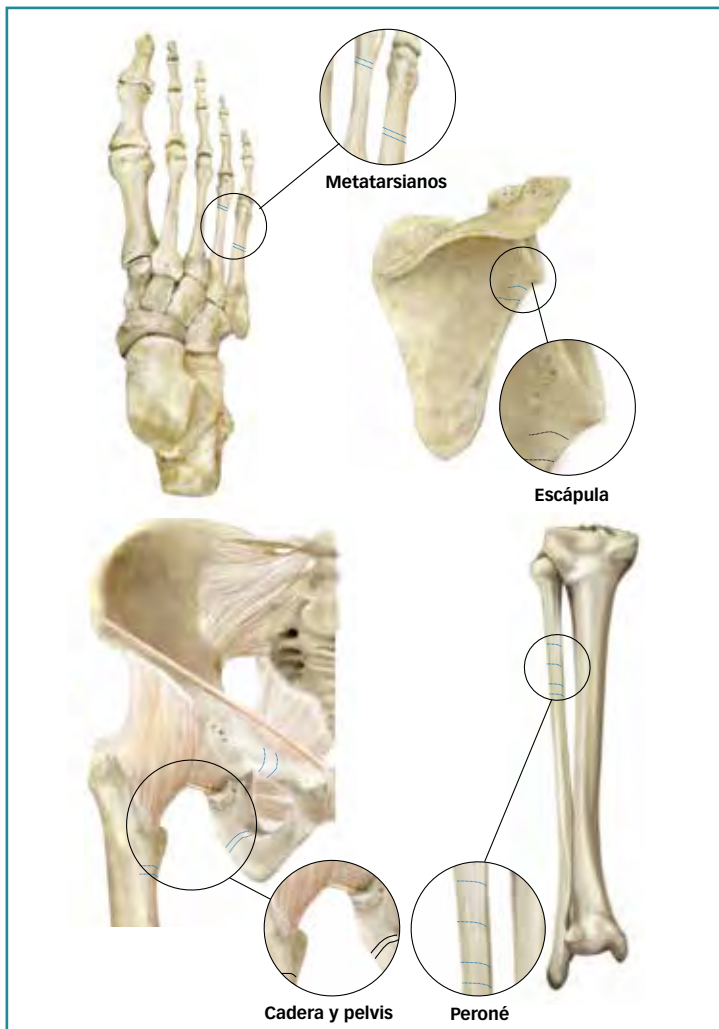


Figura 2.8. Localizaciones más frecuentes de pseudofracturas de Looser-Milkman.

Recuerda

- La sintomatología más frecuente en la osteomalacia es el dolor óseo y la debilidad muscular. Es típico en la radiografía observar las pseudofracturas o líneas de Looser-Milkman.

■ Diagnóstico

Laboratorio

Los datos de laboratorio que se contemplarán son:

- **Sangre:** calcio normal o bajo, fósforo bajo, fosfatasa alcalina y PTH altas (hiperparatiroidismo secundario), 25(OH) D baja con 1,25(OH)2D normal o alta.
- **Orina:** calcio bajo, fósforo alto con disminución de los receptores tubulares de fósforo.

Las **alteraciones analíticas** no se establecen todas a la vez. Según el tiempo de evolución se podrán tener todas las alteraciones o solo parcialmente. Al principio, el calcio suele estar normalizado con el desarrollo del hiperparatiroidismo, y en fases muy precoces el fósforo en sangre es normal también. **MIR 17-18, 159**. Lo que primero aparece es la hiperfosfaturia que, tras un tiempo establecida, ocasiona la hipofosforemia.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica hay niveles normales de 25(OH)D y reducidos de 1,25(OH)2D, puesto que el problema está a nivel renal (segunda hidroxilación).

Recuerda

- El parámetro bioquímico más útil en la osteomalacia es el descenso de 25(OH)D.

Radiología

Las pruebas radiológicas pueden evidenciar la presencia de estas enfermedades:

- **Raquitismo.** Las alteraciones más evidentes aparecen en el cartílago de crecimiento epifisario, que aumenta de tamaño, con forma de copa.
- **Osteomalacia.** Se observan líneas de Looser-Milkman (**Figura 2.8**), y alteración de los cuerpos vertebrales (forma bicóncava, borrándose el patrón trabecular y dando un aspecto de vidrio esmerilado).

Biopsia ósea

La **biopsia ósea** proporciona el **diagnóstico definitivo** (tejido osteoide de grosor aumentado, con un tiempo de desfase en la mineralización > 100 días, detectado mediante el marcaje con tetraciclinas).

Sin embargo, en la mayoría de los hospitales no se puede realizar esta técnica, por lo que el diagnóstico debe ser clínico y analítico.

■ Diagnóstico diferencial

Es importante realizar un diagnóstico diferencial con aquellos procesos que producen dolor óseo (metástasis óseas), debilidad muscular (miopatías), hipocalcemia (hipoparatiroidismo) o elevación de la fosfatasa alcalina (hepatopatías y otras osteopatías, como la enfermedad de Paget).

■ Tratamiento

En general, el tratamiento se basa en administrar **vitamina D y/o fósforo** si su déficit es la causa de la osteomalacia.

Recuerda

- Si la osteomalacia es secundaria a una causa renal, se debe administrar la vitamina D en su forma activada $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, puesto que no se puede realizar la segunda hidroxilación.

2.3. Enfermedad de Paget

La **enfermedad de Paget** es un **trastorno esquelético crónico y focal de causa desconocida**. Se presenta con mayor frecuencia en varones que en mujeres, y la prevalencia aumenta con la edad.

Su distribución geográfica es irregular, con fuerte tendencia a la agregación familiar (compatible con una herencia autosómica dominante o con un mecanismo multifactorial, con varios genes actuando de forma conjunta con agentes ambientales). En nuestro medio es la osteopatía más frecuente tras la osteoporosis con una prevalencia de un 1,2% en mayores de 55 años.

La presencia de inclusiones virales (paramixovirus como el sarampión, virus respiratorio sincitial o del moquillo canino) en los osteoclastos de estos pacientes hace sospechar que una infección viral, que ocurriría en una edad temprana, y que podría producir la enfermedad en sujetos predispuestos genéticamente, al alterar la actividad de los osteoclastos.

■ Fisiopatología

Se distinguen **tres fases** en cada episodio de actividad (**Figura 2.9**):

1. **Fase osteoporótica, osteolítica o destructiva**. Se produce un aumento de actividad de los osteoclastos (se observa aumento de producción de IL-6 en los focos de la enfermedad, que puede contribuir a la activación osteoclástica) y, por tanto, de la resorción ósea.
2. **Fase mixta**. La formación ósea se acopla a la resorción, aunque el hueso neoformado se deposita al "azar" y es diferente del hueso normal.
3. **Fase osteoblástica o esclerótica**. Disminuye la actividad osteoclástica y aumenta la formación de hueso denso, pero frágil y de mala calidad.

El hueso afectado está aumentado de tamaño con mayor vascularización y susceptibilidad a la fractura o deformidad.

■ Manifestaciones clínicas

El 60% de los pacientes se encuentran asintomáticos, y el diagnóstico se realiza de forma casual por la elevación de los niveles de fosfatasa alcalina o por la aparición de alteraciones radiológicas características.

En la **Figura 2.9** y la **Tabla 2.5** se presentan las manifestaciones clínicas cuando aparecen. La pelvis es la estructura ósea más afectada, seguida de la columna lumbosacra y dorsal, fémur, cráneo, tibia, costillas y clavícula.

MANIFESTACIONES PROPIAS DE LA ENFERMEDAD DE PAGET		Dolor óseo (sordo, profundo, nocturno), deformidad ósea, aumento de calor local
COMPLICACIONES DERIVADAS DE LA ENFERMEDAD DE PAGET	Locales	Artropatía secundaria Complicaciones neurológicas por compresión: pares craneales (sordera por VIII par), raíces nerviosas, medular Tumores óseos (osteosarcoma en < 0,5% de los pacientes, suele localizarse en fémur, húmero, cráneo, huesos de la cara y pelvis)
	Sistémicas	Cardíacas: aumento del gasto (por aumento de retorno venoso secundario a la neoformación vascular, en pacientes con cardiopatía previa puede producir insuficiencia cardíaca) Calcificaciones Hipercalcemia, hiperuricemia Gota

Tabla 2.5. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Paget.

■ Diagnóstico

Laboratorio

- **Elevación en sangre:** fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida (no se suele determinar) y calcio (muy raro, solo en casos de enfermedad muy activa).
- **Elevación en orina:** hidroxiprolina, calcio (muy raro).

Radiología

En la **Figura 2.10** y **Tabla 2.6** se pueden apreciar las características radiológicas de la enfermedad de Paget.



Figura 2.10. Aumento del fémur izquierdo, a expensas de engrosamiento de la cortical, y trabéculas heterogéneas compatibles con enfermedad de Paget. Protrusión acetabular. También hay afectación de ambas ramas isquiopúbicas.

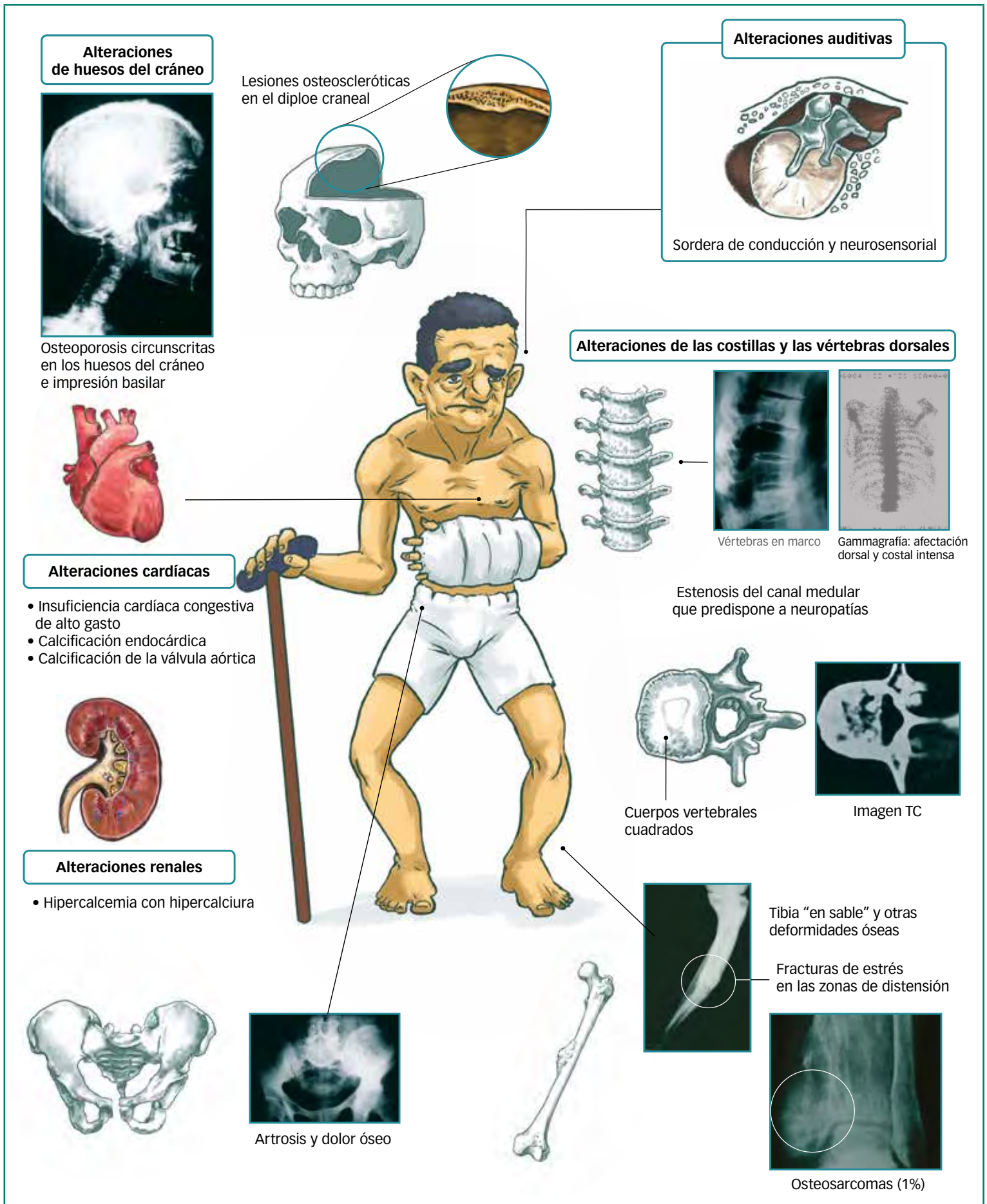


Figura 2.9. Enfermedad de Paget.

EVOLUCIÓN DE LA LESIÓN	Fase lítica	Imagen de V invertida en huesos largos, "osteoporosis circunscrita" en cráneo
	Fase mixta	Engrosamiento cortical, rarefacción de trabéculas, aumento del tamaño del hueso
	Fase blástica	Engrosamiento huesos largos, aumento de tamaño de los huesos ► MIR 12-13, 104, áreas mixtas de esclerosis y líticas
IMÁGENES CARACTERÍSTICAS		Engrosamiento del díploe con zonas algodinosas, vértebras en marco, vértebra de marfil, protrusión acetabular, incurvaciones y fracturas

Tabla 2.6. Características radiológicas de la enfermedad de Paget.

Suelen coexistir lesiones líticas y blásticas. Para poder realizar un estudio de extensión de la enfermedad se emplea la gammagrafía con bifosfonatos marcados con Tc-99.

El aumento del dolor y de la tumefacción, junto con un incremento exagerado de los niveles de fosfatasa alcalina, deben hacer sospechar osteosarcoma, para lo que resulta de gran utilidad la RMN y la TC (confirmación mediante biopsia ósea).

Casos clínicos

¿Cuál sería su actitud frente a una mujer de 60 años muy delgada, fumadora y en tratamiento con acenocumarol, que acude a su consulta muy preocupada, habiendo sido remitida por su médico de Atención Primaria para valorar estudio de osteoporosis?

- 1) Tranquilizar a la paciente e indicarle que con su edad (< 65 años) no es preciso hacer nada en este momento, salvo asegurar un adecuado aporte de calcio con la dieta y el ejercicio.
- 2) Iniciar tratamiento con teriparatida subcutánea, puesto que presenta un alto riesgo de fractura.
- 3) Tranquilizar a la paciente y solicitar un cribado de osteoporosis mediante DMO; si se confirma, iniciar tratamiento con bifosfonatos junto con recomendaciones generales.
- 4) A pesar de la edad de la paciente, esta presenta varios factores de riesgo, por lo que solicitaría una analítica completa junto con una DMO. Si se confirma el diagnóstico, iniciaría tratamiento con bifosfonatos junto con medidas generales.

RC: 4

Hombre de 86 años, con historia de dolor en rodilla derecha. En la exploración, se observa que la pierna de ese lado es 3 cm más corta que la izquierda, y que la tibia está ligeramente arqueada. Las pruebas de laboratorio son normales, excepto una fosfatasa alcalina de 382 U/L (normal < 120 U/L). La radiografía de rodilla muestra cambios degenerativos y la de la tibia constata el arqueamiento y revela una cortical engrosada, con zonas esclerosadas y radiotransparentes entremezcladas. En la gammagrafía ósea, captan la rodilla y la tibia. Entre las siguientes, la opción terapéutica más apropiada es:

- 1) Antiinflamatorios no esteroideos.
- 2) Antiandrógenos.
- 3) Alendronato.
- 4) Calcio y vitamina D.

RC: 3

Tratamiento

En una gran parte de los pacientes no es necesario realizar un tratamiento. Cuando está indicado, se emplean los bifosfonatos (zolendronato, el más usado) y se controla la respuesta mediante la medición de la fosfatasa alcalina ► MIR 16-17, 228.

Indicaciones

A continuación se recogen algunas indicaciones para decidir un tratamiento:

- **Indicaciones claras:** dolor óseo persistente, compresión nerviosa, deformidad ósea de progresión rápida que dificulta la marcha, insuficiencia cardíaca, hipercalcemia e hipercalcemia, fracturas óseas y preparación para cirugía ortopédica (para evitar sangrado quirúrgico).
- **Indicaciones dudosas (en prevención de futuras complicaciones):** pacientes asintomáticos con datos de actividad bioquímica (elevación de fosfatasa alcalina) o localizaciones problemáticas (huesos de carga, áreas cercanas a articulaciones grandes, cuerpos vertebrales, base del cráneo).

Una mujer de 78 años presenta dificultad para subir escaleras y levantarse de una silla. Refiere anorexia y pérdida de 10 kg de peso desde un tiempo que no precisa. Ha estado deprimida desde el fallecimiento de su marido, saliendo poco de casa. En la exploración se observa una debilidad muscular señalada y dolor a la presión de la tibia. Las pruebas de laboratorio muestran calcio sérico 8,8 mg/dL (N: 8,5-10,5) con 4 g/dL de albúmina (normal); fósforo 2,2 mg/dL (normal 2,2-4,5); fosfatasa alcalina 312 U/L (N < 120). ¿Qué prueba diagnóstica, de las siguientes, hay que seleccionar para orientar la enfermedad?

- 1) 25 hidroxicolecalciferol.
- 2) 1,25 dihidroxicolecalciferol.
- 3) Prueba de supresión con dexametasona.
- 4) Creatina-quinasa.

RC: 1



Artritis reumatoide

Orientación MIR

Tema fundamental en el estudio de la Reumatología orientada hacia el MIR. Las preguntas en forma de caso clínico son muy frecuentes, por lo que es imprescindible saber reconocer el cuadro mediante el tipo de afectación articular y estudiar muy bien las manifestaciones extraarticulares. Además, el tratamiento de la enfermedad es uno de los puntos clave por la aparición de nuevos medicamentos. La artritis idiopática juvenil casi nunca se ha preguntado, por lo que solo se enumeran los tipos más importantes.

Preguntas MIR

- | | | |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| ► MIR 23-24, 110 | ► MIR 17-18, 167 | ► MIR 13-14, 154 |
| ► MIR 20-21, 113; MIR 20-21, 117 | ► MIR 16-17, 31 | ► MIR 12-13, 101; MIR 12-13, 228 |
| ► MIR 18-19, 39-AP; MIR 18-19, 192 | ► MIR 14-15, 15; MIR 14-15, 110 | |

Conceptos clave

- ◉ La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica sistémica, de etiología desconocida, que clínicamente se caracteriza por ser una poliartritis crónica simétrica, bilateral, destructiva y erosiva, que afecta prácticamente a cualquier articulación, pero de manera predominante a pequeñas articulaciones de las manos.
- ◉ En su patogenia participan: una predisposición genética (HLA DR4), antígenos ambientales y activación de linfocitos T CD4+ y macrófagos, con degradación de cartílago y hueso.
- ◉ La AR puede provocar inflamación de cualquier articulación diartrodial, pero característicamente no se afectan articulaciones IFD, articulaciones sacroilíacas ni de columna dorsal ni lumbar. En cervicales, puede producirse subluxación atloaxoidea. Las articulaciones más frecuentemente afectadas al inicio son las MCF y IFP.
- ◉ La clínica consiste en dolor e inflamación articular, generalmente acompañados de rigidez articular prolongada, y es frecuente el desarrollo de deformidades. Afecta con más frecuencia a mujeres y en edad media.
- ◉ La AR puede dar manifestaciones extraarticulares, que suelen aparecer en los pacientes con FR positivo.
- ◉ Las manifestaciones pulmonares aparecen más en varones. Las más importantes son derrame pleural, nódulos, la aparición en pacientes con neumoconiosis se llama síndrome de Caplan, y enfermedad intersticial.
- ◉ Otras manifestaciones que hay que conocer son: el síndrome de Felty (esplenomegalia y neutropenia); pericarditis, osteoporosis, anemia de trastornos crónicos y, aunque poco frecuente, amiloidosis (se ha de pensar en ella ante el desarrollo de proteinuria en un paciente con AR de larga evolución con actividad mantenida).
- ◉ En cuanto a la analítica, hay que saber que la VSG y la PCR son marcadores de actividad de la enfermedad, así como la anemia. El FR aparece en el 70% de los pacientes, y es un factor pronóstico y uno de los criterios diagnósticos, pero no es en absoluto específico (aparece en individuos sanos, infecciones, hepatopatías, vacunaciones, etc. y, con mucha frecuencia, en el síndrome de Sjögren). Otros más específicos son los anticitrulina, que identifican formas con mal pronóstico y también son criterios diagnósticos.
- ◉ El tratamiento persigue la remisión o una enfermedad de baja actividad inflamatoria. Es una enfermedad grave que deja secuelas muy serias, por lo que deben instaurarse desde el principio fármacos modificadores de la enfermedad. De ellos, el más utilizado por su eficacia y tolerancia es el MTX. Una alternativa a este tratamiento es la leflunomida. Si falla este tratamiento, se usan combinaciones de fármacos y/o se pasa a terapias biológicas.
- ◉ Los fármacos biológicos más empleados actualmente en el tratamiento de la enfermedad son los dirigidos contra el TNF- α (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab). Si es posible, deben utilizarse en combinación con MTX. Su efecto secundario más frecuente son las infecciones (hay que hacer cribado y profilaxis en caso de tuberculosis). No deben usarse tampoco en pacientes con tumores, enfermedades desmielinizantes e insuficiencias cardíacas graves.
- ◉ La forma más frecuente de artritis idiopática juvenil es la oligoartricular con ANA+ y riesgo de iridociclitis. La forma sistémica puede cursar con fiebre, exantema y adenopatías.
- ◉ La enfermedad de Still del adulto es análoga a la de la edad pediátrica. Consiste en brotes cíclicos de fiebre, *rash* asalmonado en tronco y poliartritis que típicamente puede cronificarse y ser muy destructiva. A nivel de laboratorio, destaca la presencia de niveles de ferritina 5-6 veces por encima de los valores normales. Para su tratamiento, están indicados los corticoides a dosis altas, el MTX para la actividad articular y pueden ser necesarios otros inmunosupresores para controlar otros síntomas o ante la falta de respuesta a los primeros.

3.1. Definición

La **artritis reumatoide** (AR) es una **enfermedad inflamatoria autoinmune crónica** que afecta de forma predominante a las articulaciones periféricas, produciendo una sinovitis inflamatoria de distribución simétrica que, sin el tratamiento adecuado, provoca destrucción del cartílago, con erosiones óseas y deformidades articulares que pueden aparecer desde el primer año de evolución.

Por su carácter autoinmune sistémico, es causa de **manifestaciones extraarticulares** como nódulos, aterosclerosis acelerada, enfermedad intersticial pulmonar o vasculitis. Se asocia con discapacidad, deterioro de la calidad de vida y aumento de la morbimortalidad.

El debut se produce habitualmente entre la cuarta y la sexta décadas de la vida, con una predisposición por el sexo femenino (3:1). La prevalencia mundial es del 1% y en España se estima que se sitúa en torno al 0,80% de la población, con una incidencia anual de 16,5 x 100.000 habitantes en el sur de Europa. Dos factores de riesgo identificados son los antecedentes familiares (2-3 veces) y el tabaquismo (1,5-2 veces).

Recuerda

- El diagnóstico de sospecha ante una poliartritis crónica, simétrica y erosiva, especialmente si afecta a las manos, es la artritis reumatoide.

3.2. Etiopatogenia y anatomía patológica

La AR es una enfermedad que se desencadena por **estímulos ambientales** en **individuos genéticamente predispuestos**.

Base genética

Se conocen más de 100 genes asociados a AR, pero con diferencia destacan dos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase 2 DRB1, concretamente los haplotipos DR1 y DR4, que comparten una secuencia de aminoácidos conocida como el "epitopo compartido". El HLA interviene en la presentación de antígenos a los linfocitos T. También son frecuentes las alteraciones en el gen PTPN22, que media en la activación de dichas células.

Estímulos ambientales

Los estímulos ambientales más reconocidos son el tabaco y las alteraciones de la microbiota (*Porphyromonas gingivalis* en las encías o la *Prevotella copri* en el colon). Se plantea que dichos agentes son los responsables de la activación de una familia enzimática conocida como PAD (peptidilarginil deaminasas), que promueve la citrulinización de proteínas del tejido conectivo (fibronectina, vimentina, etc.). Estas proteínas citrulinadas son presentadas como antígenos originando células T autorreactivas y linfocitos B productores de autoanticuerpos (anticuerpos antipéptido citrulinado, [antiproteínas citrulinadas, ACPA]).

Anatomía patológica

Por razones que se desconocen, ese proceso se traslada a la sinovial. Los inmunocomplejos formados en la sinovial estimulan de forma intensa a diferentes células. Los mastocitos producen vasodilatación y proliferación de la sinovial, que se infiltra por las diferentes células, originándose así un tejido conocido como **pannus**. En el **pannus**, la población celular mayoritaria son linfocitos CD4+ Th1 (productores de TNF- α), aunque también se detectan linfocitos T de memoria (CD45RO) y células plasmáticas. Con la evolución de la enfermedad, pueden detectarse formaciones similares a folículos linfoides en la sinovial. En el líquido sinovial, fundamentalmente predominan los neutrófilos.

Las erosiones están causadas por la activación de los osteoclastos y la destrucción del cartílago, por los fibroblastos, neutrófilos y sinoviocitos, mediante la producción de metaloproteasas y otras enzimas proteolíticas (**Figura 3.1**).

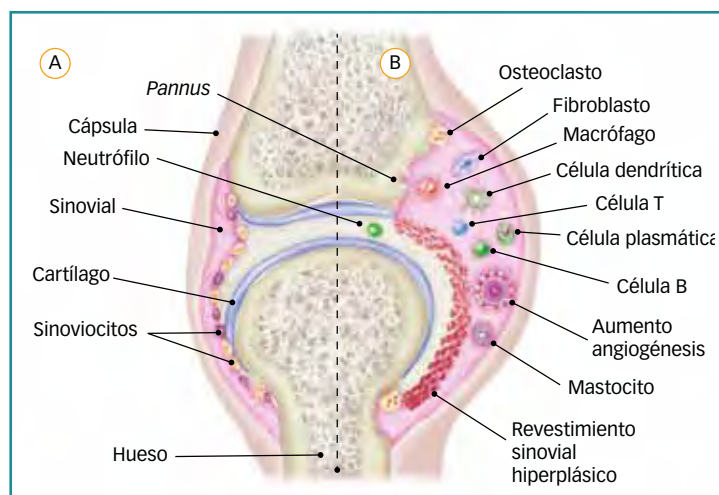


Figura 3.1. Alteración estructural articular en la artritis reumatoide.

En la AR pueden detectarse nódulos reumatoides. Al igual que los granulomas, su histología se basa en la presencia histiocitos en empalizada (macrófagos residentes en los tejidos), que rodean a una zona central **MIR 18-19, 39-AP**.

3.3. Manifestaciones clínicas

La AR es una enfermedad que se caracteriza por una **poliartritis crónica simétrica y erosiva** que afecta especialmente a las articulaciones periféricas. Tiene un carácter destructivo y se asocia con discapacidad, deterioro de la calidad de vida y aumento de la morbimortalidad.

En la **Figura 3.2** se exponen las principales manifestaciones articulares y extraarticulares de la enfermedad.

Manifestaciones articulares

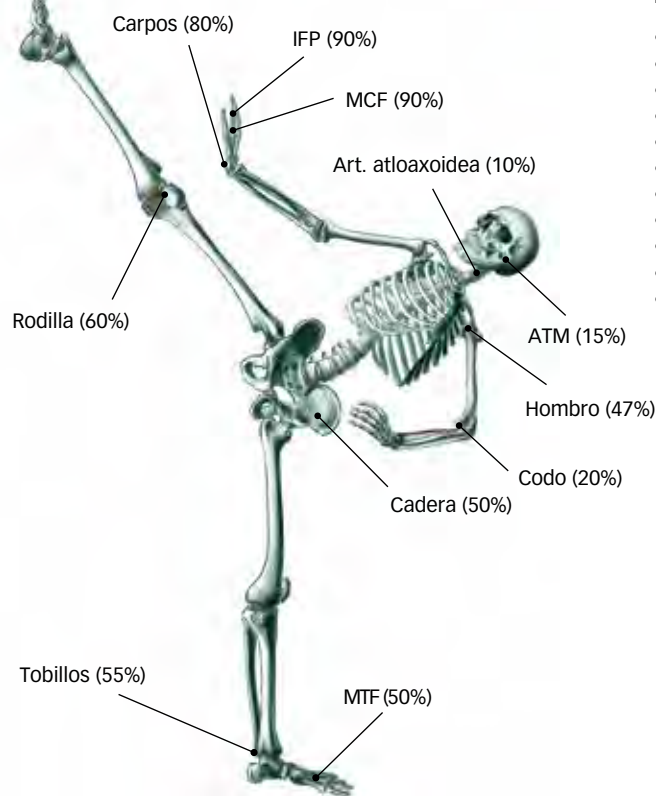
La AR se caracteriza por una **poliartritis crónica** (> 6 semanas evolución) simétrica que afecta preferentemente a las articulaciones periféricas **MIR 17-18, 167**. La afección articular suele ser la primera manifestación de la enfermedad. El comienzo puede ser insidioso, con artralgias o



Manifestaciones articulares

Respeto:

- IFD
- Columna dorsal
- Columna lumbar
- Sacroilíacas



Manifestaciones extraarticulares

- Síndrome de Sjögren
- Aumento del RCV
- Aterosclerosis/Resistencia insulínica
- Fibrosis pulmonar/Nódulos
- Anemia inflamatoria
- Amiloidosis
- Hiper gammaglobulinemia policlonal
- Riesgo de síndromes linfoproliferativos
- Osteoporosis
- Inmunocomplejos
- Vasculitis

Figura 3.2. Manifestaciones articulares y extraarticulares de la artritis reumatoide.

artritis de curso subagudo, aunque también hay pacientes que debutan de forma abrupta con poliartritis. El dolor suele ser de ritmo inflamatorio, con importante rigidez matutina (> 1 h) y la afectación casi siempre es simétrica. Cuando la inflamación se mantiene puede condicionar la aparición de cierto grado de atrofia muscular. Esto es habitual en la rodilla y el cuádriceps, donde además también es posible detectar la presencia de quiste de Baker en el hueso poplíteo.

Las articulaciones afectadas más frecuentemente son las metacarpofalángicas (MCF), las interfalángicas proximales (IFP) y los carpos, es excepcional la afectación de las interfalángicas distales (IFD). Es habitual que la AR afecte a bursas (bursitis) y a tendones, inflamándolos intensamente (tenosinovitis), pudiendo derivar incluso en su rotura.

A nivel axial, solamente afecta a la columna cervical, concretamente a la articulación atloaxoidea (C1-C2), pudiendo llegar a producir subluxación o luxación de esta en pacientes con enfermedad evolucionada y mal controlada. Típicamente respeta el resto de los segmentos de la columna vertebral. Cuando se afecten las sacroilíacas o la columna lumbar, se debe replantear el diagnóstico de AR y pensar en una espondiloartritis.

Recuerda

- El patrón articular puede resultar muy útil para diferenciar las enfermedades. La AR respeta las IFD y el raquis axial, mientras que en las espondiloartritis, en especial en la artropatía psoriásica, es frecuente la afectación de estas articulaciones.

En las fases avanzadas se puede evidenciar la presencia de deformidades, con luxaciones y subluxaciones dependiendo del grado de afectación, causadas por la anquilosis, destrucción ósea y la afectación e incluso rotura de los tendones y ligamentos que dan soporte a la articulación ▶ MIR 14-15, 15.

Las deformidades más características de la enfermedad son la desviación en ráfaga cubital por subluxación de las MCF, los dedos "en ojal" (boutonnière) por hiperflexión de la IFP e hiperextensión de la IFD, dedos "en cuello de cisne" (swan-neck) por hiperextensión de la IFP e hiperflexión de la IFD y el pulgar en Z por la hiperextensión de la MCF con flexión de la IFP (Figura 3.3).



Figura 3.3. Remodelado óseo.

En los pies, la lesión más característica es el hundimiento del antepié, pero también el ensanchamiento del metatarso, el *hallux valgus*, la subluxación plantar de la cabeza de los metatarsianos y los dedos en martillo.

Manifestaciones extraarticulares

Las manifestaciones extraarticulares aparecen casi en el 50% de los pacientes con AR, especialmente en aquellos con títulos altos de FR y anti-CCP. Son, en su mayoría, leves, aunque tienen gran importancia en el pronóstico y calidad de vida del paciente.

Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones cutáneas son las siguientes:

- **Nódulos subcutáneos.** Presentes hasta en el 30-40% de los pacientes con AR. Pueden aparecer en cualquier órgano, pero suelen localizarse en zonas de presión, como codo, tendón de Aquiles, rodilla, occipucio, etc. Surgen en pacientes habitualmente con FR positivo y en fumadores. Son de consistencia firme, están adheridos a planos profundos y, salvo cuando se sobreinfectan, no suelen ser dolorosos.
- **Úlceras cutáneas.** Aparecen en miembros inferiores y son de causa multifactorial (estasis venosa, vasculitis, etc.).
- **Atrofia cutánea.** La piel se vuelve más fina con formación de hemorragias por rotura capilar, su causa más frecuente es por el uso crónico de glucocorticoides.

Manifestaciones oculares

Son estas:

- **Queratoconjuntivitis seca.** Es la manifestación ocular más común (20%), pudiendo asociar un síndrome de Sjögren secundario.
- **Escleritis.** Es poco habitual, produce un dolor intenso y en algunos casos puede evolucionar hacia una escleromalacia perforante por el adelgazamiento de la esclera (una complicación grave que requiere tratamiento intensivo).
- **Cataratas.** Están relacionadas fundamentalmente con la toma de corticoides.

Recuerda

- La AR no suele producir uveítis sino escleritis ► MIR 18-19, 192.

Manifestaciones pleuropulmonares

- **Pleuritis.** Es la más frecuente, aunque es asintomática en la mayoría de los casos. El derrame pleural puede ser un trasudado o exudado, con presencia sobre todo de linfocitos, consumo marcado de complemento, glucosa baja, presencia de FR y aumento de proteínas, LDH y ADA.
- **Nódulos pulmonares.** Pueden ser únicos o múltiples, y suelen localizarse en situación periférica y lóbulos superiores. Generalmente son asintomáticos, aunque pueden cavitarse y sobreinfectarse o provocar un neumotórax. Si aparecen en pacientes con neumoconiosis, se denomina síndrome de Caplan.

- **Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID).** Presente hasta en un 19% de los pacientes, siendo más frecuente en varones y en fumadores. El curso clínico es muy variable, desde formas asintomáticas hasta formas rápidamente progresivas. Puede cursar con disnea de esfuerzo, tos y crepitantes a la auscultación. La forma más frecuente es la neumonía intersticial usual (NIU), seguida de la neumonía intersticial no específica (NINE). En raras ocasiones es causa de bronquiolitis obliterante, de mal pronóstico. La TC pulmonar es la técnica de elección para su estudio y caracterización; la biopsia pocas veces es necesaria.

Recuerda

- En la AR la afectación intersticial más frecuente es la NIU, mientras que en el resto de las enfermedades autoinmunes sistémicas (lupus, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica y miopatías inflamatorias) es la NINE. La hipertensión pulmonar es infrecuente en la AR.

Manifestaciones cardiovasculares

Son las siguientes:

- **Pericarditis.** Es la manifestación más frecuente, aunque suele ser asintomática. El derrame pericárdico tiene características similares al descrito en la pleuritis. Raramente evoluciona a taponamiento.
- **Afectación cardíaca.** La miocarditis y endocarditis son infrecuentes.

Manifestaciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas de la artritis reumatoide son:

- **Sistema nervioso central (SNC).** Su afectación resulta excepcional.
- **Sistema nervioso periférico (SNP).** Son frecuentes la compresión de nervios periféricos en regiones como el carpo (síndrome del túnel del carpo) causadas por la sinovitis/*pannus* inflamatorio. En fases evolucionadas de la enfermedad puede haber compresión también por las deformidades articulares. En el contexto de una vasculitis reumatoidea puede verse el desarrollo de una mononeuritis múltiple.
- **Cervical.** Puede desarrollarse una subluxación atlaxoidea, que cursa con clínica de mielopatía cervical (pérdida de fuerza en MMII, hiperreflexia y signo de Babinski positivo).

Recuerda

- La AR, la amiloidosis y el hipotiroidismo son causas de síndrome del túnel del carpo bilateral.

Manifestaciones renales

Infrecuentes en la AR y fundamentalmente asociadas a toxicidad farmacológica (nefropatía por AINE) ► MIR 20-21, 113.

Manifestaciones hepáticas

Durante los brotes de actividad de la AR pueden elevarse las enzimas hepáticas. Sin embargo, la disfunción hepática suele estar causada por toxicidad farmacológica (metotrexato, leflunomida y AINE los más frecuentemente implicados).



La colangitis biliar primaria, que cursa en sus primeras fases como colestasis, suele ocurrir en asociación con otros procesos (síndrome de Sjögren o esclerosis sistémica).

Manifestaciones hematológicas

Hematológicamente, la artritis reumatoide manifiesta:

- **Anemia.** Multifactorial, asociada tanto al proceso inflamatorio crónico (anemia normocítica-normocrómica) como a ferropenia. Se relaciona con el grado de afectación articular y resulta la manifestación hematológica más frecuente ► MIR 23-24, 110.
- **Trombocitosis reactiva.** Ocasionada por la inflamación (la trombopoietina, al igual que la PCR o la ferritina, es un reactante de fase aguda hepático).
- **Eosinofilia.** Solo se detecta en casos graves.
- **Síndrome de Felty.** Consiste en la aparición de esplenomegalia y neutropenia en pacientes con AR. A veces presentan anemia, trombopenia, fiebre, astenia, etc. Es más frecuente en AR de larga evolución con niveles altos de FR, nódulos subcutáneos y otras afectaciones sistémicas. Suelen presentar inmunocomplejos circulantes y consumo sistémico del complemento. Pueden producirse infecciones como consecuencia de la neutropenia.
- **Síndromes linfoproliferativos.** Se ha relacionado a la AR con aumento 2-3 veces del riesgo de desarrollo de linfoma, sobre todo linfoma de células grandes granulares. Existe la duda de que los tratamientos puedan influir en el riesgo del desarrollo de estos.

Vasculitis reumatoide

Su incidencia ha disminuido en los últimos años debido al avance de la terapéutica. Es más frecuente en varones con AR grave, de larga evolución y con títulos altos de FR. Cursa con afectación cutánea (livedo reticularis, púrpura palpable) especialmente en MMII. Produce lesiones digitales isquémicas de gravedad variable (desde pequeños infartos ungueales hasta necrosis digital).

Puede afectar al SNC (meningitis aséptica, paquimeningitis) o al SNP en forma de polineuropatía o mononeuritis múltiple, e incluso involucrar a otros órganos como el pulmón o el intestino. Su curso clínico, histología (necrosis fibrinoide) y manejo es similar al de la PAN clásica.

● Condiciones asociadas

La artritis reumatoide asocia estas enfermedades:

- **Enfermedad cardiovascular.** Existe un aumento de la arteriosclerosis en la AR, en relación con la inflamación sistémica. Esto incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares adversos, tales como la cardiopatía isquémica o los accidentes cerebrovasculares. Esto puede motivar un aumento de la mortalidad incluso 50% superior a la población general. La AR se considera un factor de riesgo independiente para padecer enfermedad cardiovascular. La remisión de la enfermedad con el tratamiento disminuye la mortalidad cardiovascular.
- **Osteoporosis.** Es habitual su desarrollo y tiene un origen multifactorial (inmovilidad, tratamiento corticoideo y por la actividad de la enfermedad). La propia AR aumenta la actividad de los osteoclastos, promoviendo la resorción ósea.
- **Amiloidosis secundaria.** Durante las fases activas de la enfermedad se produce proteína A amiloide sérica; su mal plegamiento y depósito en los tejidos puede conllevar amiloidosis secundaria. Es una complicación

infrecuente de los pacientes con AR de larga evolución y persistencia de la actividad de la enfermedad ► MIR 14-15, 110.

Puede ocasionar múltiples síntomas por afectarse cualquier órgano (colestasis por depósito en el hígado, diarrea por depósito en el intestino o insuficiencia cardíaca), aunque el órgano más frecuentemente dañado es el riñón, donde aparece proteinuria que suele alcanzar rango nefrótico. Actualmente, es muy infrecuente debido a un mejor manejo de la enfermedad y una mejora de los tratamientos existentes.

Recuerda

- La amiloidosis de la AR es del tipo AA (secundaria). Suele detectarse en forma de proteinuria de nueva aparición. El diagnóstico se realiza por biopsia de grasa abdominal, rectal o, en casos excepcionales, renal.

3.4. Evolución y pronóstico

La **evolución** de la AR es **variable**, pero la mayoría de los pacientes tiene una actividad mantenida, fluctuante, con diferentes grados de gravedad. En los últimos años se ha demostrado que una actitud terapéutica precoz e intensiva con un **control estricto** (*treat to target*), especialmente al inicio de la enfermedad (**ventana de oportunidad**), mejora el pronóstico a largo plazo en términos de morbilidad y mortalidad.

La esperanza de vida se acorta en la AR entre 3-7 años. La mayor parte de los pacientes fallecen por alguna comorbilidad, las más frecuentes son la enfermedad cardiovascular, que puede disminuirse mediante un eficaz control de la actividad inflamatoria seguida de las infecciones principalmente, otras menos frecuentes son la patología respiratoria o algunas neoplasias sólidas.

Determinados rasgos clínicos y analíticos se asocian a un peor pronóstico:

- Sexo masculino.
- FR elevado y/o anti-CCP positivos.
- PCR y/o VSG elevada.
- Nódulos subcutáneos y otras comorbilidades extraarticulares.
- Gravedad de la enfermedad articular.
- HLA-DR4.
- Bajo nivel socioeconómico.

3.5. Diagnóstico

El **diagnóstico** de la AR es **clínico** (poliartritis de > 6 semanas de evolución simétrica con principal afectación de pequeñas articulaciones de las manos). Se solicitan pruebas complementarias con fines pronósticos y de seguimiento, pero no serían necesarias para establecer el diagnóstico.

Datos de laboratorio

Para el diagnóstico se analizan estos datos de laboratorio:

- **Análítica básica.**
 - **Anemia normocítica y normocrómica.** Muy frecuente y relacionada con la actividad de la enfermedad.

- **Reactantes de fase aguda (PCR y VSG).** Suelen estar elevados en la AR y se correlacionan con la actividad de la enfermedad. Son muy inespecíficos ▶ **MIR 14-15, 15**.

• Inmunología.

- **Factor reumatoide (FR).** Es un anticuerpo tipo IgM que reacciona con la porción Fc de la IgG. Aparece en algo más de 2/3 de los pacientes con AR, pero su especificidad es baja ▶ **MIR 13-14, 154**. Su positividad no establece el diagnóstico, pero sí tiene valor pronóstico (los pacientes con títulos altos suelen tener formas más graves y con más manifestaciones extraarticulares, especialmente nódulos y vasculitis).
- **Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP).** Con una sensibilidad similar al FR (80%) pero una elevada especificidad (98%). Resultan muy útiles en el diagnóstico precoz pues se presentan desde muchos años antes del debut clínico. Tienen un valor pronóstico, identificando formas más agresivas ▶ **MIR 12-13, 101**.
- Anticuerpos antiproteínas carbamiladas. De elevada especificidad. Por el momento no empleados en la práctica clínica.
- **Líquido sinovial.** Suele ser inflamatorio. Útil para el diagnóstico diferencial con otras artropatías (especialmente artritis séptica).

■ Estudios de imagen

Las pruebas de imagen también son determinantes para el diagnóstico:

- **Radiografía simple.** Al comienzo de la enfermedad, únicamente existe tumefacción de partes blandas, como en cualquier artritis. Cuando avanza, hay un patrón característico con afectación articular simétrica, osteopenia yuxtaarticular ("en banda"), pérdida de cartílago articular ("pinzamiento articular") y, finalmente, erosiones óseas marginales (subcondrales) (**Figura 3.4 y Figura 3.5**) ▶ **MIR 14-15, 15**.
- **Ecografía articular.** Puede valorar el grado de sinovitis, visualizar derrames y tiene mayor sensibilidad que la radiografía para detectar erosiones, especialmente de forma precoz; hay que tener en cuenta que no puede penetrar en el hueso, por lo que no aporta información de esta estructura más allá de las erosiones corticales.

La función *doppler* aplicada a la articulación puede ayudar a determinar si una sinovitis está activa y tomar así decisiones terapéuticas, tiene indudables ventajas como el bajo coste económico, mayor accesibilidad y ausencia de radiación.



Figura 3.4. Artritis reumatoide. Se aprecia osteopenia "en banda" (flechas rojas), erosiones yuxtaarticulares (flechas amarillas), erosión del ligamento triangular del carpo (flecha blanca), disminución del espacio articular en carpo derecho y aumento de partes blandas acusado en la muñeca derecha. (Fondo de imágenes de la Sociedad Española de Reumatología).

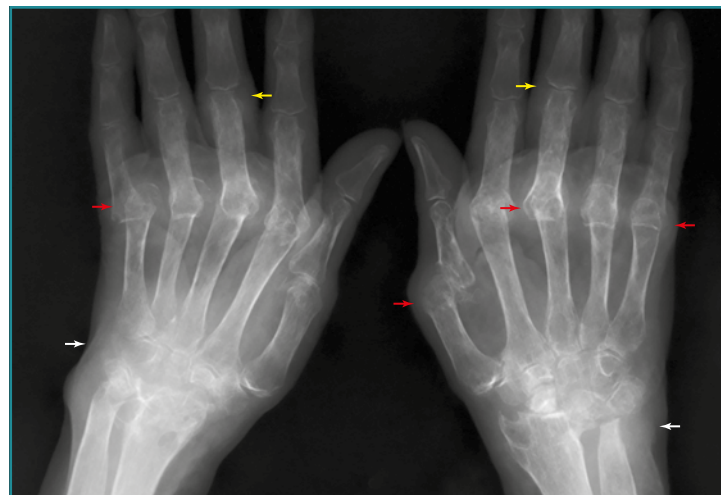


Figura 3.5. Artritis reumatoide en fase evolucionada de la enfermedad. Se aprecia desviación cubital del carpo y en ráfaga de MCF, luxación de MCF (flechas rojas), múltiples erosiones (flechas amarillas), anquilosis e intensa resorción ósea (flechas blancas). (Fondo de imágenes de la Sociedad Española de Reumatología).

- **Resonancia magnética.** La RMN puede detectar muy precozmente erosiones. Incluso con radiografías normales, descubre tempranamente las lesiones óseas. No suele usarse en el diagnóstico, salvo si existen dudas. Igualmente es útil para detectar sinovitis, tendinopatías y rupturas tendinosas.

■ Criterios de clasificación

Como sucede con todas las enfermedades reumatológicas autoinmunes, existen una serie de **criterios de clasificación** que se emplean **únicamente con fines de investigación**.

El diagnóstico se realiza mediante la clínica, pero cuando se plantea incluir un paciente en ensayo clínico se aplican los criterios de clasificación puesto que deben de cumplirlos para entrar. Se considera que un paciente cumple los criterios (**Tabla 3.1**) cuando presentan una puntuación igual o superior a 6.

AFECTACIÓN ARTICULAR	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
SEROLOGÍA	
FR y anticuerpos anti-CCP negativos	0
FR y/o anticuerpos anti-CCP positivos bajos (< 3 valor normal)	2
FR y/o anticuerpos anti-CCP positivos altos (> 3 valor normal)	3
REACTANTES DE FASE AGUDA	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
DURACIÓN	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Tabla 3.1. Criterios diagnósticos de la artritis reumatoide (ACR/EULAR, 2010).



■ Diagnóstico diferencial

Dentro del diagnóstico diferencial se distinguen:

- **Otras artropatías crónicas:**
 - **Pacientes jóvenes:** espondilitis anquilosante, artropatía psoriásica, artritis reactiva, artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal...
 - **Pacientes ancianos:** artrosis de manos, polimialgia reumática, enfermedad por depósito de pirofosfato y síndrome RS3PE (*recurrent symmetric synovitis seronegative with pitting edema*), un síndrome en el cual el paciente anciano exhibe de forma aguda una tenosinovitis de extensores de la mano muy intensa con edema con fovea, asociado un 30% de las veces a neoplasia oculta.
- **Otras enfermedades autoinmunes:** LES o síndrome de Sjögren, entre otras.

■ Índices de actividad y calidad de vida

Se emplean en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Existe una gran cantidad de índices, pero los más empleados en la práctica clínica son los siguientes:

- **HAQ (Health Assessment Questionnaire).** Se relaciona con el daño estructural y la discapacidad.
- **DAS28 (Disease Activity Score).** Se asocia con la actividad de la enfermedad. Combina la exploración física (número de articulaciones dolorosas/tumefactas) con la VSG y la evaluación del dolor del paciente.
- **FRAX** (véase el tema de Osteoporosis de este manual). Una herramienta eficaz y rápida para evaluar el riesgo de osteoporosis de los pacientes que tiene en cuenta a la AR.

3.6. Tratamiento

El tratamiento de la AR tiene un **enfoque global** y su principal objetivo es la **supresión de la inflamación**, obteniendo la remisión de la enfermedad lo antes posible, aunque en ocasiones, sobre todo en formas evolucionadas, se considera aceptable obtener una baja actividad inflamatoria. Todo ello persigue el control de los síntomas (dolor) y la inflamación con las complicaciones que conlleva, tanto a nivel articular (deformidades y discapacidad) como extraarticular (especialmente, el riesgo cardiovascular)

► MIR 20-21, 117.

El tratamiento es fundamentalmente **farmacológico**, instaurado desde el momento del diagnóstico, apoyado por terapia física. La cirugía debe reservarse para casos seleccionados en articulaciones en las que no exista una solución médica.

■ Medidas no farmacológicas

- Se debe de hacer hincapié en la recomendación de llevar un **estilo de vida saludable**, insistiendo en el cese del consumo de tabaco.
- Se aconseja **vacunación antigripal anual y frente a encapsulados** (generalmente neumococo) en todos los pacientes con AR independientemente del tratamiento que reciban.

- El **ejercicio físico** es altamente aconsejable desde múltiples puntos de vista y resulta especialmente útil para preservar la funcionalidad articular y prevenir la atrofia muscular.
- La **fisioterapia** puede ser especialmente útil en los pacientes con AR en cualquier estadio de la enfermedad.

■ Tratamiento farmacológico

Analgésicos y AINE

Su misión es **disminuir la inflamación y el dolor**, pero no alteran el curso de la enfermedad, por lo que se usan siempre acompañando a los tratamientos modificadores, siempre que sean precisos.

El ácido acetilsalicílico (AAS) y otros AINE poseen propiedades analgésicas y antiinflamatorias útiles en el control de los síntomas de la enfermedad, aunque tienen muchos efectos adversos relacionados con la inhibición de la ciclooxigenasa-1 (irritación gástrica, hiperazoemia, disfunción plaquetaria, exacerbación de rinitis alérgica y asma).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 ofrecen la ventaja de presentar menor riesgo de complicaciones gastrointestinales, aunque se debe tener cuidado con su uso, debido a sus potenciales efectos secundarios cardiovasculares.

Corticoides

Se deben usar **en dosis bajas** (siempre menos de 15-20 mg al día bajando la dosis en cuanto el paciente presente mejoría, se intentará llegar a suspender) como **fármaco antiinflamatorio** y, en la mayoría de los casos, mejoran los síntomas. Además, se ha demostrado que retrasan la progresión radiológica usados en dosis bajas en el primer año desde el diagnóstico. Sin embargo, debido a la frecuencia de efectos secundarios, incluso en dosis bajas, se deben emplear con precaución y, como los AINE, como apoyo de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). Se pueden usar también infiltraciones locales intraarticulares.

Fármacos modificadores de la enfermedad

Se incluyen dentro de este grupo los fármacos que **frenan o retrasan la destrucción articular**. El tratamiento con ellos debe iniciarse desde el primer momento en que se diagnostica la enfermedad, pues han demostrado que su uso temprano modifica su curso. Su efecto no empieza a notarse hasta transcurridas semanas o meses desde su inicio.

Si no se produce respuesta a uno de ellos, puede cambiarse por otro, o incluso utilizarse en terapia combinada. Se incluyen:

- **FAME sintéticos o tradicionales:**
 - **Metotrexato (MTX).** Actualmente es el fármaco de elección para el tratamiento de la AR debido a su eficacia y tolerancia. Se administra en una única dosis semanal de 7,5 a 25 mg. El uso simultáneo de ácido fólico o folínico disminuye algunos efectos adversos leves: molestias gastrointestinales, úlceras orales y alopecia. Se deben vigilar otros eventos más graves como la toxicidad hematológica, hepática y el desarrollo de neumonitis.

- **Sulfasalazina (SSZ).** Fármaco eficaz, aunque con frecuencia presenta intolerancia gastrointestinal. Es de los pocos FAME que puede emplearse con relativa seguridad durante el embarazo.
- **Antimaláricos.** Actualmente se emplea más la hidroxicloroquina que la cloroquina, debido a su menor frecuencia de efectos secundarios (retinopatía, fundamentalmente).
- **Leflunomida (LEF).** Inhibe la proliferación de linfocitos T, impidiendo la síntesis de pirimidinas. Cuando se administra en combinación con MTX se debe de vigilar estrechamente la aparición de hepatotoxicidad. Constituye la principal alternativa al tratamiento con MTX.
- **Sales de oro y D-penicilamina.** Apenas se usan actualmente, debido a su toxicidad hematológica y renal (desarrollo de glomerulonefritis membranosa).
- **Otros inmunosupresores** (azatioprina, tacrolimus, ciclofosfamida y ciclosporina) no son muy eficaces para tratar la afectación articular por lo que se emplean solo en el caso de que el paciente presente manifestaciones graves extraarticulares, como la vasculitis o EPID.
- **FAME biológicos.** Son sustancias dirigidas contra citocinas y otras moléculas implicadas en la patogenia de la AR. Han demostrado eficacia en pacientes en los que la terapia convencional con FAME sintéticos no ha resultado efectiva, y también al principio de la enfermedad. Se usan habitualmente en combinación con un FAME sintético puesto que así aumenta su eficacia y se reduce la posibilidad de que se desarrollen anticuerpos antifármaco (especialmente descrito en anti-TNF). Como principal efecto secundario debemos recordar la posibilidad de padecer infecciones y, sobre todo, de reactivar una tuberculosis latente **► MIR 12-13, 228.**
 - **Fármacos anti-TNF- α .** **Infliximab** (anticuerpo monoclonal quimérico [humano/ratón]), dirigido contra el TNF- α), **adalimumab** (anticuerpo totalmente humano frente a TNF- α), **etanercept** (proteína de fusión recombinante del receptor TNF- α), **certolizumab** (fragmento FAB de un anticuerpo humanizado) y **golimumab** (anticuerpo humano). Otros efectos secundarios: pueden inducir la formación de autoanticuerpos, aunque rara vez se desarrolla un lupus inducido (el LES inducido por anti-TNF no tiene anticuerpos antihistonas, sino ANA+ con anti-DNAs+), reacciones locales en el lugar de inyección o reacciones alérgicas; enfermedad desmielinizante o empeoramiento de una preexistente, como la esclerosis múltiple o el síndrome de Guillain-Barré. Están contraindicados en la insuficiencia cardíaca avanzada.

- **Anti-CD20:** rituximab. Anticuerpo monoclonal dirigido contra los linfocitos B.
- **Anti-IL-1:** anakinra.
- **Anti-IL-6:** tocilizumab y sarilumab. Anticuerpos monoclonales anti-IL-6. Pueden emplearse en monoterapia.
- **Inhibición de la coestimulación:** abatacept. Inhibidor de la coestimulación (CTLA4/CD28) de los linfocitos T.
- **Inhibidores de JAK quinasas (JAKi).** Son de administración por vía oral. Eficacia similar a las terapias biológicas. Pueden emplearse en monoterapia. Actualmente están aprobados tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib. Su efecto secundario típico es el herpes zóster.

Precauciones previas al tratamiento biológico:

- Cribado de infección tuberculosa latente (mediante radiografía de tórax + Mantoux o Quantiferon®, y si es posible, mediante ambos).
- Solicitar serología frente al VHB y VHC (opcionalmente VIH), se recomienda vacunar frente al VHB en pacientes sin anticuerpos detectables lo antes posible.

Estrategia terapéutica

El fármaco de elección de la AR es MTX desde el diagnóstico de la enfermedad **en dosis ascendente (Figura 3.6)**. Cuando la respuesta a este ha sido insuficiente (después de 12-16 semanas), se puede:

- Añadir un segundo FAME sintético (generalmente leflunomida) o incluso triple terapia. Si la asociación de FAME fracasa, se recomienda asociar terapia biológica o JAKi.
- Asociar tratamiento con FAME biológico o JAKi, preferiblemente un anti-TNF- α , pero también están aprobados el abatacept y el tocilizumab como primer biológico. Siempre que sea posible, se debe mantener el tratamiento con MTX una vez iniciado el fármaco biológico, pues aumenta su eficacia y disminuye la inmunogenicidad (respuesta inmune contra el biológico que puede llegar a disminuir su acción) aunque tanto los anti-IL-6 como los JAKi podrían usarse en monoterapia.

Ante la falta de respuesta o efectos secundarios al FAME biológico, se aconseja cambiarlo por otro de los disponibles. Ni anakinra ni rituximab se recomiendan como biológicos de primera elección.

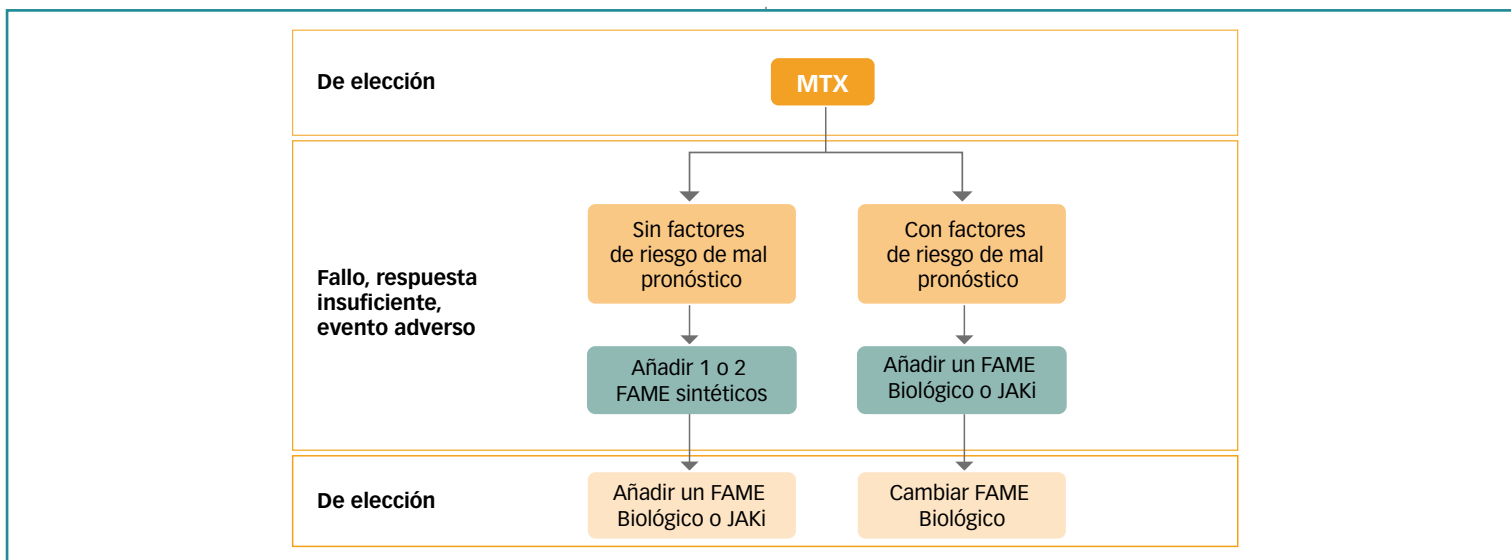


Figura 3.6. Tratamiento de la artritis reumatoide.



Ambas opciones están aceptadas y se debe escoger según el perfil del paciente (aquellos con elevada actividad de la enfermedad o con erosiones desde el diagnóstico, serían candidatos a iniciar precozmente una terapia biológica o JAKi).

Recordar

- Antes de iniciar un tratamiento biológico o JAKi se debe descartar infección tuberculosa latente (Rx de tórax + Mantoux/Quantiferon®) y la infección por VHB y VHC ► MIR 12-13, 228 .

Otra situación posible es que el MTX deba ser retirado por efectos secundarios (intolerancia, hepatotoxicidad...). En tal caso, de forma similar al fracaso terapéutico, se recomienda realizar prueba terapéutica con otro FAME (generalmente LFN), aunque en pacientes con alto riesgo de progresión también estaría aceptado el inicio de un biológico o un JAKi.

3.7. Artritis idiopática juvenil

Se engloban bajo este término **todas las artritis de causa no conocida, de más de 6 semanas de duración**, que aparecen en **pacientes de menos de 16 años**.

Se habla de inicio poliarticular cuando se afectan 5 o más articulaciones en los primeros 6 meses de la enfermedad, mientras que se habla de inicio oligoarticular cuando se afectan 4 o menos articulaciones en ese período. Se desconoce la etiopatogenia de esta enfermedad. Se han valorado infecciones extraarticulares por patógenos como el virus de Epstein-Barr, parvovirus o rubéola, y también una cierta base hereditaria, aunque son excepcionales los casos dentro de una misma familia.

Las formas clínicas de la artritis idiopática juvenil se clasifican en **8 grupos, según su evolución durante los 6 primeros meses de enfermedad (Tabla 3.2)**:

- **Artritis sistémica.**
- **Poliartritis seropositiva.**
- **Poliartritis seronegativa.**
- **Oligoartritis persistente.**
- **Oligoartritis extendida.**
- **Artritis asociada a entesitis.**
- **Artritis psoriásica.**
- **Artritis indiferenciadas.**

El **tratamiento** es similar al del adulto, adecuando la dosis al peso del niño. El objetivo es lograr la remisión de la enfermedad. Las medidas generales, previamente explicadas en el apartado de AR, son aplicables al paciente pediátrico, especialmente la fisioterapia.

- **AINE.** Son la base del tratamiento inicial, sobre todo en las formas oligoarticulares y en las de buen pronóstico, aunque en aquellas formas agresivas y poliarticulares se debe realizar un tratamiento precoz con FAME, igual que en el adulto. Los salicilatos apenas se usan debido a los efectos secundarios hepáticos y al riesgo de síndrome de Reye. Se prefieren otros como el naproxeno.
- **Corticoides.** Debido a la alta tasa de efectos secundarios, debe limitarse su uso a las situaciones indiscutiblemente necesarias, fundamentalmente brotes de la forma sistémica. Sin embargo, los corticoides intraarticulares resultan muy útiles, especialmente en las formas oligoarticulares.
- **FAME tradicionales.** El más utilizado es el MTX y es el de primera elección en formas poliarticulares o en aquellas con afectación persistente o grave. Incluso se emplea en uveítis crónica resistente a corticoides. La LFN y la SSZ son también útiles en las formas AIJ-entesitis. La HCQ se emplea habitualmente en combinación.
- **FAME biológicos.** Los anti-TNF más empleados son etanercept y adalimumab. Se utilizan en formas poliarticulares refractarias a MTX, especialmente en la forma sistémica. El tocilizumab, el anakinra (anti-IL-1) y el canakinumab (anti-IL-1-β) se están empleando en las artritis idiopáticas juveniles sistémicas. El abatacept también puede emplearse ante fracaso o efectos adversos con anti-TNF.
- **Otros FAME sintéticos.** Se consideran en formas graves sistémicas. La ciclosporina se ha utilizado en el tratamiento de la uveítis crónica refractaria y en el síndrome de activación macrofágica (SAM).

FORMAS CLÍNICAS	EDAD	SEXO	FR	ANA	HLA	AFECCIÓN ARTICULAR	COMPLICACIONES SISTÉMICAS
Sistémica	< 5	M = H	-	-	DR4, DR5, DR8	Poliartritis/oligoartritis	Fiebre, rash en cara, tronco y extremidades evanescente, adenopatías, hepatoesplenomegalia, serositis
Poliartritis FR(+)	> 14	M > H	+	50-75% +	DR4, DR5, DR7	Poliartritis simétrica similar al adulto	Fiebre, síndrome de Felty...
Poliartritis FR(-)	< 14	M > H	-	20% +	DR8, DQ4	Poliartritis menos agresiva, puede ser asimétrica	Febrícula, anemia...
Oligoarticular persistente	< 6	M > H	-	75-90% +	DR5	Oligoarticular asimétrica con afectación de grandes y pequeñas articulaciones de las manos	Iridociclitis crónica (sobre todo en ANA+)
Oligoarticular extendida						Oligoarticular asimétrica con afectación de grandes y pequeñas articulaciones de las manos	
Artritis asociada a entesitis	> 8	H > M	-	-	HLA-B27	Se engloban las espondiloartropatías (EII, EA, ARE) Oligoartritis asimétrica de MMII Suelen iniciarse como entesitis Afectación axial posterior	EA: uveítis aguda anterior ARE: uretritis, conjuntivitis, lesiones cutáneas excepcionales EII: síntomas, gastrointestinales, eritema nodoso, aftas...
Artritis psoriásica	Variable	H < M	-	25-50% +	DR1 y DR6 HLA-B27 si sacroileítis	Oligoartritis asimétrica de grandes y pequeñas articulaciones	Dactilitis, pitting, psoriasis (o antecedentes familiares), sacroileítis, entesitis

Tabla 3.2. Formas clínicas de la artritis idiopática juvenil.

■ Artritis idiopática juvenil, forma sistémica. Enfermedad de Still

La **enfermedad de Still**, que también tiene su forma de inicio en adultos (véase el apartado siguiente), afecta principalmente a **niños menores de 5 años**. Generalmente, cursa con episodios febriles recidivantes acompañados de *rash* localizado en tronco y artralgias o artritis, lo que constituye la tríada clásica.

Pueden aparecer otras **manifestaciones sistémicas asociadas** que, a menudo, dominan el cuadro. Este grupo tiene especialmente mal pronóstico. Las características de las manifestaciones más frecuentes son:

- **Fiebre.** Intermitente, con 1-2 picos diarios. No responde a antitérmicos.
- **Rash maculopapular rosado.** Localizado en el tronco y las extremidades, evanescente (coincidiendo con la fiebre), migratorio, y no suele ser pruriginoso.
- **Artritis.** Afecta principalmente a rodillas, tobillos, muñecas y columna cervical; puede ser muy destructiva.
- **Linfadenopatías generalizadas.** En ocasiones la afectación mesentérica puede dar lugar a dolor abdominal.
- **Esplenomegalia y/o hepatomegalia** (menos frecuente).
- **Manifestaciones pleuropulmonares.** Generalmente pericarditis subclínica. La miocarditis y la endocarditis son excepcionales. Menos frecuentemente se aprecia pleuritis aislada o asociada a pericarditis.
- **Otras.** Pueden evolucionar a amiloidosis (5%) (debe sospecharse si existe proteinuria). También pueden desarrollar un síndrome de activación macrofágica (síndrome hemofagocítico) que es potencialmente mortal.

Durante los períodos de actividad de la enfermedad, se produce retraso del crecimiento. Los marcadores inespecíficos de inflamación (VSG, PCR, ferritina, factores de complemento, IgG) se elevan, sobre todo, en fases de actividad. Característicamente se produce anemia, leucocitosis y trombocitosis. El FR y los ANA son negativos.

El curso de la enfermedad puede ser en un único o varios brotes en unos años, para posteriormente entrar en remisión o evolucionar en forma crónica recurrente. Evidentemente, esta última presenta peor pronóstico, y los pacientes pueden desarrollar destrucciones articulares y retrasos o alteraciones graves del crecimiento.

Tratamiento: dosis altas de corticoides (única AIJ en la que se emplean) con FAME sintético en cuanto se establezca el diagnóstico. Si no mejora se añadirá un biológico con prontitud.

■ Artritis idiopática juvenil, forma oligoarticular

Es la **forma más frecuente**. Predomina en niñas menores de 6 años. La artritis afecta sobre todo a **grandes articulaciones** (rodillas, tobillos y codos), respetando habitualmente la cadera. Es frecuente un patrón asimétrico.

El FR suele ser negativo y la mayoría de los pacientes tiene ANA positivos (70-90%). Hasta un tercio de los pacientes evolucionan a formas poliarticulares con peor pronóstico funcional. La actividad clínica articular conduce a graves secuelas si no se trata de forma adecuada.

En las formas oligoarticulares persistentes existe mayor riesgo de uveítis anterior crónica, que cursa muchas veces de forma asintomática y puede llegar a evolucionar en ceguera. La uveítis suele aparecer durante los 2 primeros años de evolución y en algunos casos puede incluso preceder a la clínica articular.

El pronóstico oftalmológico depende del diagnóstico y tratamiento precoz, por lo que se debe realizar control oftalmológico sistemático en estos pacientes.

El tratamiento se inicia con corticoides y midriáticos tópicos, reservándose según la evolución los corticoides subconjuntivales, esteroides sistémicos, inmunosupresores o los fármacos biológicos anti-TNF.

3.8. Enfermedad de Still del adulto

Se trata de una **enfermedad inflamatoria reumatológica de causa desconocida**, con una incidencia aproximada de 0,1-0,4/100.000 habitantes/año en España. Se piensa que es de naturaleza autoinflamatoria.

La edad de comienzo habitual se encuentra entre los 16-35 años y muestra un ligero predominio hacia el sexo femenino.

Al igual que en los niños, cursa con brotes cíclicos de la tríada de fiebre asociada a *rash* y artritis. El diagnóstico es de exclusión.

Se debe descartar previamente todo tipo de enfermedades autoinmunes, infecciosas y hematooncológicas.

Manifestaciones clínicas ▶ MIR 16-17, 31 :

- **Fiebre alta en picos:** de predominio vespertino.
- **Rash:** evanescente y de color asalmonado. Acompaña a los episodios febriles.
- **Poliartritis:** de predominio en carpos y rodillas; inicialmente relacionada con la fiebre. Puede evolucionar a artritis crónica destructiva.
- **Odinofagia y faringitis no purulenta:** 70-90% de pacientes.
- **Serositis:** se detecta pleuropericarditis en el 25% de los pacientes.
- **Hepatoesplenomegalia y adenopatías:** muy frecuentes.
- **Manifestaciones renales:** raramente se produce glomerulonefritis o nefritis intersticial. La proteinuria debe investigarse en busca de amiloidosis.
- **Otras manifestaciones:** menos frecuentemente se detecta miocarditis, meningitis aséptica o encefalitis.

Complicación. La enfermedad se complica con el síndrome de activación macrofágica en el 10-20% de pacientes. Es una complicación temible, potencialmente mortal. Es una forma de síndrome hemofagocítico.

Datos de laboratorio:

- **Elevación** marcada de **reactantes de fase aguda:** PCR y VSG, acompañados de **leucocitosis** ($> 10.000/mm^3$).
- Es muy característica la **hiperferritinemia**, que en estos pacientes puede alcanzar cifras muy elevadas (superiores a 3.000-4.000 ng/mL). Recientemente se ha incluido como criterio diagnóstico la determinación de la ferritina glucosilada, muy específica de enfermedad de Still, que debe estar por debajo del 20%.
- **Autoinmunidad** característicamente **negativa** (ANA, FR y anti-CCP).



El **tratamiento** de estos pacientes es complejo y está dirigido al control de las manifestaciones articulares y sistémicas:

- **AINE y glucocorticoides.** Los AINE generalmente resultan insuficientes para el control de la enfermedad. Los síntomas suelen responder bien al empleo de corticoides (aunque generalmente requieren dosis altas para el control inicial).
- **FAME tradicionales.** Se emplean como ahorradores de esteroides, siendo MTX el más utilizado (especialmente en formas poliarticulares crónicas). Se ha empleado la ciclofosfamida, la azatioprina y el micofenolato para el control de los síntomas sistémicos. En caso de SAM, es especialmente útil la ciclosporina A.
- **FAME biológicos.** Se han utilizado prácticamente todos con resultados diversos de eficacia. Los que parece que muestran mayor eficacia son los anti-IL-1 (anakinra, canakinumab y rilonacept) y tocilizumab (de segunda elección).

Recomenda

- El **síndrome hemofagocítico** es una entidad que puede ser primaria (genética) o secundaria (enfermedad de Still, artritis idiopática juvenil sistémica, infecciones víricas, leishmania, etc.). Se caracteriza por fiebre alta, pancitopenia, disfunción hepática, esplenomegalia, hipertrigliceridemia, elevación de reactantes, con fibrinógeno bajo. Es típica la elevación del CD25 en sangre. El aspirado de médula ósea resulta de gran utilidad. Es potencialmente mortal y su tratamiento incluye el TPH en formas primarias, el de la enfermedad de base en formas secundarias ± inmunosupresión intensa en formas refractarias (generalmente corticoides y ciclosporina. En ocasiones se emplean también inmunoglobulinas).

Casos clínicos

Una paciente de 40 años presenta una historia de 4 meses de evolución de dolor y tumefacción a nivel de las pequeñas articulaciones de ambas manos, de forma simétrica. Ante la sospecha de artritis reumatoide, elija de las siguientes respuestas la correcta:

- 1) Para su diagnóstico será imprescindible la positividad del factor reumatoide en la analítica de estudio.
- 2) La principal causa de muerte en estos pacientes es el desarrollo de infecciones derivadas de los tratamientos inmunosupresores.
- 3) La primera escala del tratamiento será el uso de AINE y corticoides a dosis altas.
- 4) Se iniciará un tratamiento modificador de la enfermedad, preferentemente metotrexato, con el diagnóstico de la enfermedad.

RC: 4

En relación con las manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide, es falso que:

- 1) A nivel ocular, la uveítis es la principal complicación.
- 2) Los nódulos reumatoides suelen aparecer en zonas de presión.
- 3) La enfermedad pulmonar intersticial difusa se presenta en menos del 30% de los pacientes.
- 4) La actividad de la enfermedad es un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis.

RC: 1

Ante un paciente diagnosticado de artritis reumatoide de larga evolución que presenta un síndrome nefrótico, ¿cuál de las siguientes exploraciones considera que estaría indicada inicialmente?

- 1) Renograma isotópico.
- 2) Ecografía renovesical.
- 3) Aspirado de grasa subcutánea.
- 4) Ecocardiograma.

RC: 3

Paciente de 45 años, que fue diagnosticado de artritis reumatoide hace 5 años por un cuadro de poliartritis simétrica de manos con factor reumatoide y péptido cíclico citrulinado positivos. Inicialmente, se indicó tratamiento con metotrexato oral a dosis de 15 mg a la semana con buena respuesta, pero desde hace 2 meses presenta actividad de la enfermedad a nivel articular, a pesar de haber iniciado tratamiento con AINE y corticoides a dosis bajas y haber optimizado el tratamiento con metotrexato a sus dosis máximas. De las siguientes respuestas, ¿cuál cree más correcta en relación con la actitud a adoptar con el paciente?

- 1) Está indicado un cambio de FAME sintético, preferiblemente leflunomida, ya que el metotrexato es claramente ineficaz para el control de la enfermedad.
- 2) Presenta una clara indicación de FAME biológico, por lo que estaría indicado añadir al tratamiento un fármaco anti-TNF.
- 3) Dado que el paciente es factor reumatoide positivo, el fármaco biológico que se debe emplear junto con el metotrexato es tocilizumab.
- 4) Se iniciará, si no existe contraindicación, una terapia combinada de dos FAME sintéticos como la leflunomida. Si a pesar de ello continúa presentando actividad de la enfermedad, estará indicado el tratamiento con FAME biológico.

RC: 4

En referencia a la enfermedad de Still (artritis idiopática juvenil sistémica), ¿cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

- 1) Suele aparecer en niños menores de 10 años.
- 2) Aunque puede presentar una alta actividad inflamatoria a nivel articular, raramente produce deformidades.
- 3) Es muy característica la aparición de un rash asalmonado coincidiendo con los picos de fiebre, y desaparece con estos.
- 4) Está indicado de inicio el tratamiento con corticoides a dosis de mg/kg/día.

RC: 2



Espondiloartritis

Orientación MIR

Este tema se pregunta mucho en el MIR, y las preguntas no entrañan excesiva dificultad. Es primordial saber reconocer los casos clínicos de cada patología y, sobre todo, entender el enfoque terapéutico dividido en manifestaciones axiales y periféricas. Las preguntas suelen tratar sobre aspectos clínicos, como las manifestaciones extraarticulares o terapéuticos, por lo que es importante conocer las dianas terapéuticas.

Preguntas MIR

- MIR 23-24, 109
- MIR 22-23, 115; MIR 22-23, 205
- MIR 19-20, 100; MIR 19-20, 122
- MIR 18-19, 194
- MIR 17-18, 33; MIR 17-18, 170; MIR 17-18, 232
- MIR 16-17, 193
- MIR 15-16, 141; MIR 15-16, 213
- MIR 14-15, 111
- MIR 13-14, 9; MIR 13-14, 10

Conceptos clave

- Las espondiloartropatías se caracterizan por la positividad para el HLA-B27, la participación de las sacroilíacas y la columna vertebral y unas manifestaciones extraarticulares comunes (uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal).
- Las espondiloartritis pueden ser axiales y/o periféricas dependiendo qué articulaciones afecten. Si existe inflamación en la RMN y/o elevación de PCR en sangre en ausencia de signos de sacroileítis en la radiografía simple, el paciente presenta una espondiloartritis preradiográfica.
- El síntoma más frecuente y común de la espondilitis anquilosante es el dolor lumbar inflamatorio, de comienzo insidioso por debajo de los 40 años, que empeora con el reposo y se acompaña de rigidez tras la inactividad.
- En la espondilitis anquilosante, la uveítis anterior aguda es la manifestación extraarticular más frecuente. Suele ser unilateral, benigna y recurrente.
- La primera línea del tratamiento son los AINE y la rehabilitación. Las terapias biológicas han demostrado reducir los signos y síntomas de la enfermedad, así como la inflamación y la progresión radiográfica.
- La ARE es una sinovitis estéril que se produce como complicación de infecciones gastrointestinales (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* y *Campylobacter*) o genitourinarias (*Chlamydia*), tras un período de latencia de 1-4 semanas.
- La dactilitis o “dedo en salchicha” producido por afectación del aparato tendinoso del dedo es propia tanto de la ARE, como de la APs.
- La forma poliarticular simétrica de la APs se diferencia de la AR en que hay afectación de las IFD, hay onicopatía y ausencia de nódulos subcutáneos.

Las **espondiloartritis seronegativas** son un **conjunto de enfermedades que comparten características** clínicas, radiológicas y genéticas que las diferencian de otras artritis crónicas:

- **Afectación axial** (articulaciones sacroilíacas y columna vertebral).
- Predominio del **patrón de oligoartritis de miembros inferiores** cuando hay artritis periférica.
- **Elevada frecuencia de entesitis** (inflamación de la zona de anclaje al hueso de tendones, ligamentos o cápsulas articulares) y dactilitis (dedo en salchicha).
- **Asociación con el antígeno HLA-B27 y agregación familiar.**
- Presencia de **manifestaciones extraarticulares** (uveítis, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal).

Dentro de las espondiloartritis se incluyen las siguientes **enfermedades**:

- **Espondilitis anquilosante (EA).**
- **Artritis psoriásica (APs).**
- **Artritis reactiva (ARE).**
- **Artritis de la EII o artritis enteropáticas.**
- **Espondiloartritis** de inicio en la infancia (dentro del espectro de las artritis idiopáticas juveniles [AIJ]).
- **Espondiloartropatías indiferenciadas** (aquellas que no pueden ser tipificadas dentro de una entidad nosológica concreta).

En la actualidad, se pretende clasificar a las espondiloartritis de manera conjunta para intentar homogeneizar grupos y tratamientos, y para tratar de evitar el retraso diagnóstico, sobre todo en las formas con afectación axial.

Para ello, se han desarrollado unos criterios del **grupo ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society)**:

- **Espondiloartritis con afectación axial.** Incluye pacientes menores de 45 años, con dolor lumbar inflamatorio y presencia de sacroileítis en técnicas de imagen (Rx o RMN) y al menos uno de los rasgos clínicos característicos, o presencia de HLA-B27 y al menos dos características propias de espondiloartritis (**Tabla 4.1**) ▶ **MIR 16-17, 193**.

Dentro de las espondiloartritis axiales se incluyen la espondilitis anquilosante y la espondilitis axial no radiográfica.

- **Espondilitis anquilosante.** Se estudia a continuación.
- **Espondiloartritis axial no radiográfica.** Se diagnosticarían de espondiloartritis axial no radiográfica a aquellos pacientes que cumplen criterios ASAS de espondiloartritis axial y que no cumplan criterios de sacroileítis en radiografía simple, es decir, que no tengan daño estructural.

Clínicamente, son indistinguibles de los pacientes con espondilitis anquilosante (EA); sin embargo, en este caso la relación varón/mujer es 1:1 y presentan tasas ligeramente más bajas de HLA-B27 (en torno al 75-85%).

En cuanto al tratamiento, es comparable al de la EA; sin embargo, para el uso de fármacos biológicos es necesario que el paciente presente inflamación objetiva o bien con elevación de PCR o con signos de actividad en las articulaciones sacroilíacas evaluado mediante RMN.

Respecto a la evolución, la mayoría de estos pacientes, en torno al 85%, desarrollarán una sacroileítis radiográfica al cabo de los años.

- **Espondiloartritis con afectación periférica.** Engloba todos los pacientes con inflamación periférica (artritis, entesitis o dactilitis) con otras características de espondiloartritis.

CRITERIOS ASAS DE CLASIFICACIÓN DE ESPONDILIOARTRITIS AXIALES

Diagnóstico: • Criterios obligados + sacroileítis en imagen + ≥ 1 característica de espondiloartritis	Criterios obligados: • Edad de inicio de síntomas < 45 años • Dolor lumbar > 3 meses
Sacroileítis en imagen: • Inflamación aguda en RMN • Sacroileítis radiológica según criterios de Nueva York	Características de espondiloartritis: • Lumbalgia inflamatoria • Artritis periférica • Entesitis • Uveítis anterior • Dactilitis • Psoriasis • Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa • Buena respuesta a AINE • Historia familiar de espondiloartritis • HLA-B27 positivo • PCR elevada

Tabla 4.1. Criterios ASAS de clasificación de espondiloartritis axiales. En el caso de presentar el paciente sacroileítis en las técnicas de imagen, solo requiere un criterio adicional para establecer la clasificación (brazo de imagen). Sin signos de sacroileítis y con positividad para el HLA B27, puede clasificarse al paciente con 2 criterios adicionales (brazo clínico) ▶ **MIR 17-18, 232**.

4.1. Espondilitis anquilosante

Es la **más frecuente** de las espondiloartritis y la que más se relaciona con el HLA-B27. Se trata de una enfermedad crónica, inflamatoria y sistémica, que afecta predominantemente a esqueleto axial y entesis. Su hallazgo más característico es la sacroileítis.

Epidemiología y patogenia

La enfermedad es más frecuente en varones (2-3:1) y suele comenzar entre los 20 y los 30 años (es infrecuente antes de los 9 o después de los 40 años). La prevalencia en Europa varía en torno al 0,1-1,4%, asociándose estrechamente a la frecuencia de HLA-B27 (siendo muy infrecuente en africanos o japoneses).

En torno al 90% de los pacientes con EA muestran HLA-B27, frente al 6-9% en la población general española. Existen, sin embargo, otros determinantes también genéticos que favorecen la aparición de la enfermedad. Así, mientras que el 1-2% de la población HLA-B27+ padece espondilitis anquilosante, esta frecuencia se eleva al 10-30% cuando la población HLA-B27+ analizada es familiar de primer grado de pacientes con EA.

Otros genes que podrían estar implicados son los genes del complejo mayor de histocompatibilidad como *B 60* y *DRB1*0101*, el gen *ERAP1*, y el receptor de la IL-23.

El papel concreto del HLA-B27, así como la patogenia de la enfermedad no están del todo definidas. Existen diversas hipótesis en las que se considera la posibilidad de que la combinación del HLA-B27 junto a determinados antígenos podría desencadenar una respuesta autoinmune (péptido artrítico). Otra posibilidad sería un mal plegamiento de proteínas en el interior de las células que originaría una activación inmunitaria.



En cualquier caso, el HLA-B27 y el resto de genes proporcionan un sustrato genético, requiriéndose un estímulo antigénico que vendría de la mano de agentes infecciosos (como en la artritis reactiva) o lo más aceptado en la actualidad, de alteraciones en el microbioma intestinal. La consecuencia de esta interacción genética-ambiente conlleva una activación de diferentes células, de las que destacan los Linfocitos Th17 (que segregan IL-17 tras su activación mediante IL-23) y la secreción de otras múltiples citoquinas como el TNF- α o la IL-22. En esta enfermedad existe la capacidad de activar una neoformación ósea en las regiones inflamadas, lo cual precipita la anquilosis.

■ Manifestaciones articulares

Afectación axial

Las principales manifestaciones clínicas son las **referidas al esqueleto axial**, donde se puede producir afectación de cualquier segmento. El dolor lumbar es el síntoma inicial más frecuente y característico, acompañándose de rigidez matinal.

Se trata de un dolor de **características inflamatorias** que lo diferencia de otras causas de dolor lumbar más frecuente. Las características del dolor axial inflamatorio son:

- Debut por debajo de los 40-45 años.
- Inicio insidioso.
- Duración mayor de 3 meses.
- Rigidez matutina de al menos 30 min.
- Mejoría con ejercicio, pero no con reposo.
- Mejoría con AINE.
- Dolor nocturno.
- Dolor alternante en nalgas.

Además, los pacientes suelen presentar dolor glúteo, sobre todo en el tercio superior de la nalga, generalmente alternante y de perfil inflamatorio por afectación de las sacroilíacas.

A nivel de la columna vertebral, además de la afectación lumbar (que es la más frecuente), puede haber dolor a nivel torácico o cervical que puede acompañarse de disminución de la movilidad raquídea. Los pacientes suelen presentar rigidez matinal prolongada.

La evolución de la enfermedad es variable, y el desarrollo de anquilosis se produce solo en algunos casos. Cuando esto ocurre, generalmente al cabo de más de 10 años, llega a afectarse la columna cervical, de forma que el paciente adopta una postura inconfundible, con pérdida de la lordosis lumbar, cifosis dorsal, aplanamiento torácico y cifosis cervical (**Figura 4.1**).

La complicación más temida es la fractura, que se produce más habitualmente a nivel cervical bajo y que puede provocar daño medular.

Entesitis

Entre el 40-70% de los pacientes presentarán entesitis en el curso de la enfermedad. Se presentará con **dolor**, generalmente persistente y en ocasiones resistente a AINE, debido a la inflamación de las inserciones tendinosas. La afectación más frecuente es en forma de talalgia crónica (por afectación de la inserción del Aquiles o de la fascia plantar), dolor perirotuliano, epicóndilo, y del trocánter mayor.

También se puede presentar como dolor torácico por afectación de las entesis costoesternales o manubrioesternales.

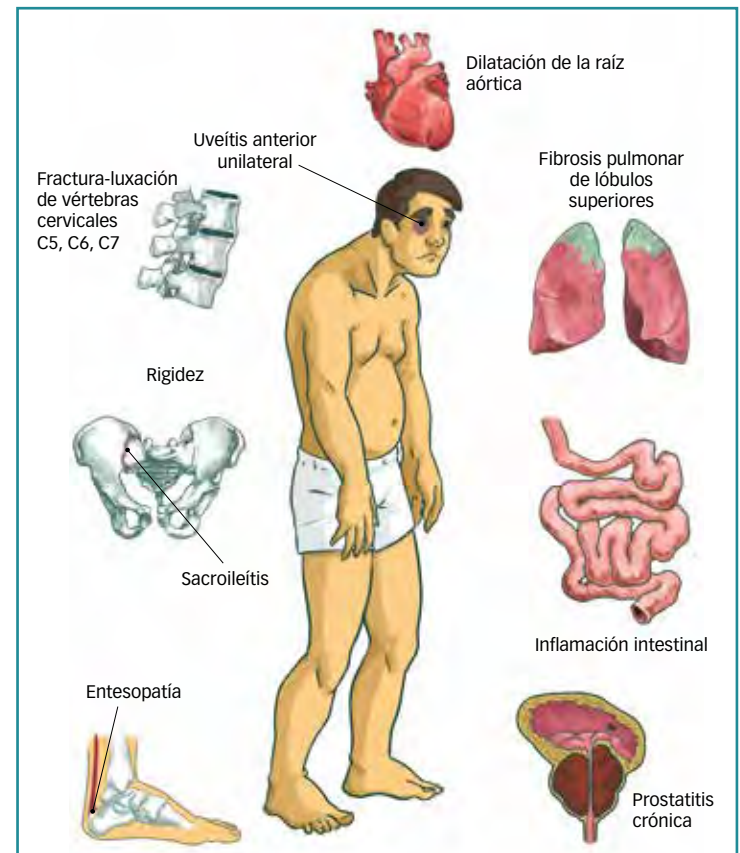


Figura 4.1. Espondilitis anquilosante.

Artritis

La **afectación de las articulaciones periféricas** se produce en el 35-50% de los pacientes con EA, siendo la forma de inicio de la mayoría de las espondiloartritis juveniles.

Las articulaciones que más frecuentemente se afectan son cadera y hombro y las articulaciones de los miembros inferiores. El patrón de afectación generalmente es en forma de oligoartritis asimétrica de predominio en miembros inferiores. Suele producir síntomas leves y transitorios y puede ser erosiva. La afectación de la cadera, sin embargo, suele presentar un curso insidioso, localización bilateral y carácter muy invalidante.

La dactilitis o dedo "en salchicha" es una manifestación frecuente en pacientes con EA con forma periférica predominante.

■ Manifestaciones extraarticulares

Destacan las siguientes manifestaciones extraarticulares:

- **Uveítis anterior aguda.** Es la manifestación extraarticular más habitual (25-40%) e incluso en algunos casos puede preceder a la espondilitis. Es más común en los pacientes HLA-B27+, no existiendo correlación entre la afectación ocular y la actividad articular. Suele ser unilateral y se manifiesta con dolor, fotofobia, lagrimeo y visión borrosa. Los ataques de uveítis no duran más de 1-2 meses y por lo general curan sin dejar secuelas, aunque tienen gran tendencia a recurrir incluso en el ojo contralateral.

- **Afectación cardiovascular.** En pacientes con enfermedad evolucionada puede encontrarse inflamación de la raíz aórtica que puede ser clínica o hemodinámicamente significativa, produciendo insuficiencia aórtica. Asimismo, se puede encontrar fibrosis del tejido de excitación-conducción que provoca diferentes grados de bloqueo AV.
- **Manifestaciones pleuropulmonares.** Son poco habituales y se producen tardíamente. La más frecuente y característica es la aparición de fibrosis en los dos lóbulos superiores pulmonares, que puede ser colonizada por *Aspergillus*. Los test de función pulmonar no suelen estar alterados por la compensación que realiza el diafragma, pero ocasionalmente puede producirse una enfermedad pulmonar restrictiva secundaria a una disminución de la movilidad de la pared torácica y vertebral (caracterizada por disminución de la capacidad vital y aumento del volumen residual).
- **Alteraciones inflamatorias histológicas en colon e íleon.** Muy frecuentes (30-60%), son similares a la enfermedad de Crohn, pero no suelen presentar clínica. Mas infrecuente es la coexistencia de una auténtica EI con espondilitis anquilosante (5-10%).
- **Lesiones cutáneas.** Aproximadamente el 10% de los pacientes con EA tienen psoriasis. Generalmente, se asocia a formas de EA más graves y a mayor afectación articular periférica.
- **Manifestaciones neurológicas.** Se pueden producir por fracturas y luxaciones vertebrales, sobre todo cervicales (C5-C6, C6-C7) subluxación atloaxoidea o síndrome de cola de caballo secundaria a aracnoiditis crónica.
- **Manifestaciones genitourinarias.** Las más frecuentes son las prostatitis crónicas y la nefropatía IgA. También puede producirse proteinuria, deterioro de la función renal y necrosis papilar inducida por analgésicos.
- **Osteoporosis.** La osteopenia es frecuente en estadios iniciales. La valoración de osteoporosis mediante densitometría puede dar valores falsamente elevados por la presencia de sindesmofitos y formación ósea. Los pacientes con osteopenia y osteoporosis presentan más riesgo de fracturas, especialmente vertebrales.
- **Amiloidosis secundaria.** Es una complicación rara pero posible en formas de larga evolución.

■ Diagnóstico

Exploración física

Puesto que inicialmente las manifestaciones clínicas y radiológicas pueden ser muy sutiles, resulta fundamental la demostración de la limitación de la movilidad de la columna lumbar y el tórax, así como la presencia de sacroileítis.

- Para valorar la movilidad de la **columna lumbar**:
 - **Test Schöber.** Se realiza con el paciente de pie, midiendo a la altura de L5 (a la altura de la espina ilíaca posterosuperior) y 10 cm por encima. Cuando la movilidad esté conservada, al realizar el paciente la flexión del tronco, la distancia establecida entre las dos marcas aumentará más de 5 cm, mientras que en los pacientes con limitación será menor de 4 cm.
 - **Otros test** empleados son la flexión lumbar lateral y la distancia dedo-suelo (el paciente de pie contra una pared, se le pide que haga una flexión lateral del tronco y se mide la distancia entre el dedo medio y el suelo).

- Para valorar la movilidad de la **columna torácica**:
 - Expansión torácica. Se cuantifica midiendo la diferencia del perímetro torácico entre la inspiración y la espiración forzadas.
- Para valorar la **movilidad cervical**:
 - Distancia occipucio-pared y las rotaciones cervicales entre otras.
- **Valoración de sacroileítis.** Puede demostrarse dolor en la exploración en fases iniciales por la palpación directa de las sacroilíacas o con diferentes maniobras de provocación que desencadenan dolor.

Exploraciones complementarias

La **presencia de HLA-B27** se detecta en el 90% de los pacientes y puede ayudar al diagnóstico en pacientes con clínica sugestiva, pero no hay pruebas de laboratorio diagnósticas. Como en cualquier enfermedad inflamatoria, puede encontrarse elevación de la VSG y de la PCR, si bien en esta enfermedad son normales con mucha frecuencia (40%).

Pueden encontrarse niveles elevados de fosfatasa alcalina, y en algunos casos aumento de los niveles de IgA. Por su parte, el líquido articular es de características inflamatorias, sin ninguna peculiaridad respecto a otras artropatías inflamatorias.

Radiología

La presencia de **sacroileítis radiológica** habitualmente es bilateral y simétrica. Se produce borramiento de hueso subcondral, y aparición de erosiones y esclerosis en el hueso subyacente ▶ **MIR 17-18, 33; MIR 13-14, 9**. Estos cambios aparecen en los dos tercios inferiores de la articulación y son el resultado de la condritis y osteitis adyacente. La afectación aparece inicialmente en el borde ilíaco, ya que el cartílago es aquí más fino que en la vertiente sacra.

Se distinguen cinco grados evolutivos de sacroileítis de 0 a 4 (normal, sospechosa, mínima, moderada y anquilosis).

En la columna vertebral se afectan inicialmente las capas externas del anillo fibroso, allí donde se insertan en los bordes del cuerpo vertebral. Se produce una esclerosis ósea reactiva, que se traduce radiológicamente como un realce óseo de los ángulos anterosuperior y anteroinferior de la vértebra (signo de Romanus), que condiciona un aspecto de cuadratura de las vértebras (*squaring*).

Posteriormente, se va desarrollando la gradual osificación de las capas superficiales del anillo fibroso, formando puentes entre las vértebras en sentido vertical (denominados sindesmofitos) ▶ **MIR 23-24, 109**.

Simultáneamente, se puede producir inflamación y posterior anquilosis de las articulaciones interapofisarias y osificación de algunos ligamentos, lo que origina, en fases tardías, el aspecto de columna "en caña de bambú".

Ocasionalmente, se puede ver afectación del disco intervertebral, dando lugar a una espondilodiscitis aséptica o lesión de Anderson, que se caracteriza por esclerosis y erosiones en la porción central del margen superior o inferior de los platillos vertebrales, con reacción esclerosa adyacente (**Tabla 4.2**).

A nivel de las entesis se pueden encontrar erosiones, esclerosis reactiva con posterior calcificación y proliferación ósea.



La radiología simple es diagnóstica en fases avanzadas; sin embargo, los hallazgos radiológicos pueden tardar años en aparecer. La RMN es de utilidad en fases precoces para detectar el edema óseo, reflejo de la inflamación de las sacroilíacas o segmentos vertebrales. Además, es de especial utilidad en los pacientes con síndrome de "cola de caballo" en los que puede identificar divertículos aracnoideos.

Otra utilidad de la RMN es la predicción de respuesta a la terapia biológica y la estratificación pronóstica de la progresión.

MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS	
Sacroileítis bilateral Rectificación de la lordosis lumbar Cuadratura vertebral Lesión de Romanus	Sindesmofitos Columna "en caña de bambú" Lesión de Anderson

Tabla 4.2. Manifestaciones radiológicas en la espondilitis anquilosante
► MIR 18-19, 194.

■ Criterios diagnósticos

Para el diagnóstico de la espondilitis anquilosante se utilizan, a pesar de las limitaciones para el diagnóstico de formas tempranas, los criterios de Nueva York modificados de 1984 (Tabla 4.3).

CRITERIOS CLÍNICOS
1. Dolor lumbar inflamatorio > 3 meses 2. Limitación de la movilidad lumbar en los planos sagital y frontal 3. Limitación de la expansión torácica
CRITERIO RADIOLÓGICO
Sacroileítis bilateral grado 2 o superior o sacroileítis unilateral grado 3 o 4 El diagnóstico se establece cuando el paciente cumple el criterio radiológico y al menos un criterio clínico

Tabla 4.3. Criterios diagnósticos de espondilitis anquilosante.

Para la identificación de formas precoces deben usarse los criterios ASAS para clasificación de espondiloartritis axial.

■ Diagnóstico diferencial

Debe realizarse el **diagnóstico diferencial con otras causas de dolor inflamatorio**, incluyendo tumores e infecciones ► MIR 19-20, 122.

Asimismo, hay que diferenciarlo de la hiperostosis anquilosante vertebral (enfermedad de Forestier), que afecta a individuos de edad más avanzada, suele ser asintomática (si bien, en ocasiones es causa de dolor axial de perfil mecánico) y no afecta a sacroilíacas ni articulaciones interapofisarias. En ambas se producen puentes óseos que pueden llegar a fusionar la columna por completo, pero estos son más gruesos y exuberantes en la hiperostosis anquilosante debidos a la calcificación y osificación del ligamento vertebral común anterior (Tabla 4.4 y Figura 4.2).

El tratamiento de esta entidad se fundamenta en el control de síntomas: analgesia y ejercicios de fisioterapia y rehabilitación.

Otra entidad a tener en cuenta es la osteítis condensante del ilíaco, que puede confundirse radiológicamente con sacroileítis. Cursa con un patrón

de esclerosis limitado al hueso ilíaco y suele darse en mujeres posparto que cursan con dolor lumbar crónico; en las fases precoces puede haber edema de médula ósea.

	ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	ENFERMEDAD DE FORESTIER
Inicio	< 40 años	> 50 años
Dolor	+++ (inflamatorio)	± (mecánico)
Limitación de la movilidad	+++	±
Sacroileítis	Siempre	No
Hiperostosis	---	++ ("cera derretida")
Sindesmofitos	+++	---
Interapofisarias vertebrales	+++	---

Tabla 4.4. Diagnóstico diferencial de la espondilitis anquilosante y la enfermedad de Forestier ► MIR 17-18, 170.

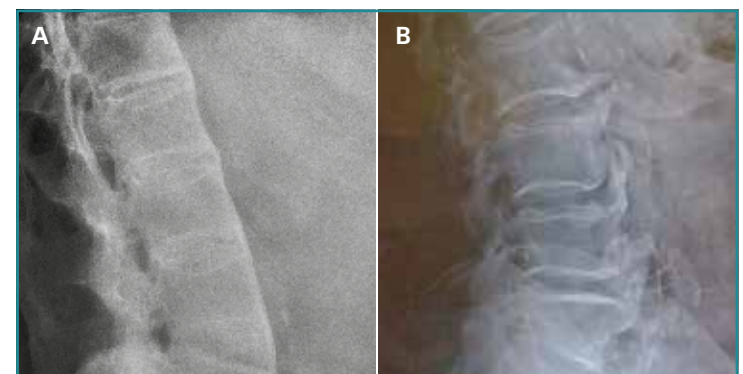


Figura 4.2. Diferencias radiológicas entre espondilitis anquilosante (A) y la hiperostosis anquilosante (B).

■ Evolución y pronóstico

La enfermedad tiene un **curso lento** con exacerbaciones y, sobre todo, remisiones prolongadas. La evolución y el desenlace es muy variable, desde formas muy leves con sacroileítis prácticamente asintomáticas y sin repercusión funcional, hasta formas muy graves con anquilosis completa de la columna.

Las formas invalidantes con anquilosis no son la norma, e incluso muchos de los pacientes con cambios radiológicos muy acusados tienen una capacidad funcional aceptable. Factores que se asocian con peor pronóstico son: comienzo precoz (antes de los 16 años), sexo masculino, afectación de articulaciones periféricas (caderas, sobre todo), limitación precoz de movilidad lumbar, dactilitis, mantenimiento de VSG elevada, pobre respuesta a AINE, tabaquismo y nivel socioeconómico bajo.

Es muy importante la detección de las comorbilidades, especialmente el riesgo cardiovascular y la osteoporosis por ser las más frecuentes.

■ Tratamiento

El objetivo del tratamiento es mejorar los síntomas, prevenir el daño estructural y preservar la función. Para ello, se dispone de medidas farmacológicas y no farmacológicas (Figura 4.3):

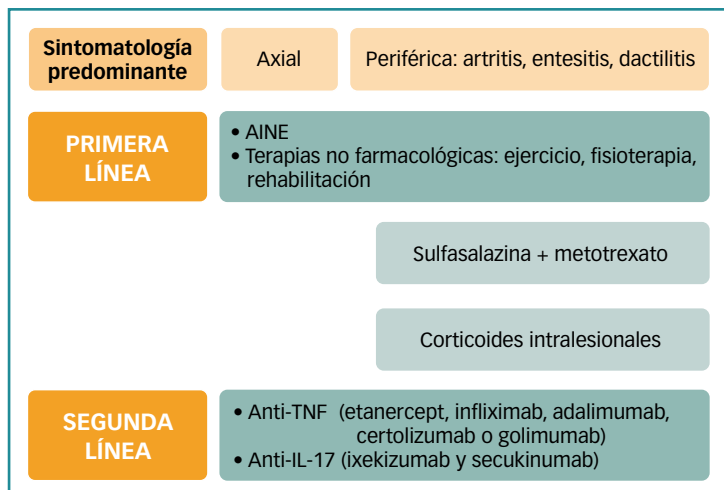


Figura 4.3. Esquema de tratamiento de la espondilitis anquilosante.

Medidas farmacológicas:

- **Antiinflamatorios no esteroideos.** Son la base del tratamiento, fundamentalmente para la afectación axial. Se deben probar dos tipos de AINE diferentes, a dosis plenas durante 4 semanas, antes de plantear el fallo de estos fármacos. En torno al 60% de los pacientes solo precisarán AINE. Se ha sugerido que la administración de forma continua podría retrasar la progresión radiológica.
- **Corticoides.** Pueden ser de utilidad de forma intralesional en la entesopatía o en sinovitis persistente. El uso de corticoides orales no suele ser de utilidad ▶ **MIR 13-14, 10**. Los corticoides no mejoran la afectación axial.
- **Fármacos modificadores de la enfermedad convencionales.** Los fármacos convencionales no han demostrado eficacia en las formas axiales ni en entesitis. La SSZ o el MTX pueden tener un papel en la artritis periférica.
- **Terapias biológicas.** Indicadas en casos de refractariedad al tratamiento inicial. Existen dos dianas, a saber, los anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab o golimumab) y los anti-IL-17 (ixekizumab y secukinumab). En caso de falta de respuesta, puede plantearse el tratamiento con inhibidores de la Janus quinasas (JAK): upadacitinib y tofacitinib.
- **Medidas no farmacológicas.** La rehabilitación y el ejercicio físico son un pilar básico para mantener la movilidad espinal y mejorar el dolor y la rigidez. Es esencial el cese del hábito tabáquico.
- **Tratamiento quirúrgico.** La cirugía de cadera o espinal puede ser beneficiosa en ciertos pacientes en casos de limitación funcional grave o subluxación atloaxoidea con afectación neurológica.

4.2. Artritis reactiva

La **artritis reactiva (ARE)** es una **sinovitis estéril**; es decir, una **inflamación articular aséptica** (no se identifica germen en la articulación), que se produce tras un proceso infeccioso (no siempre demostrado), generalmente gastrointestinal o genitourinario, con un período de latencia no superior a un mes y que comparte rasgos clínicos propios de las espondiloartritis.

Hay que distinguir la ARE de las artritis posinfecciosas; es decir, aquellas que se producen tras algún tipo de infección, tales como la enfermedad de Lyme, la fiebre reumática o las artritis virales, pero que no comparten características clínicas de las espondiloartritis. El síndrome de Reiter (término

en desuso) definido por la tríada uretritis, artritis y conjuntivitis, representa solo una parte del espectro de la ARE, y por tanto, es más correcto utilizar esta última denominación.

Etiología y epidemiología

Existen **dos formas principales** de ARE:

- **ARE de origen entérico.** Los principales gérmenes responsables son *Shigella flexneri*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter* y *Clostridium difficile*. Las formas de origen entérico no muestran predominio sexual.
- **ARE de origen genitourinario.** El principal agente desencadenante suele ser *Chlamydia trachomatis* y, con menor frecuencia, *Ureaplasma urealyticum*. Las formas de origen genitourinario son más frecuentes en varones (quizá porque es más fácil de diagnosticar la uretritis que la cervicitis).

Otros gérmenes implicados son *Chlamydia pneumoniae* causante de infecciones respiratorias, *Escherichia coli*, *Mycoplasma genitalium* o *Bacillus Calmette-Guerin*.

Se trata de una enfermedad propia de adultos jóvenes con un pico entre la 3.ª-4.ª década, aunque se han descrito casos en ancianos y niños. Se ha descrito una frecuencia de artritis reactiva entre el 5-10% de los casos tras la exposición a gérmenes patógenos. La asociación con el HLA-B27 se estima en torno al 70%.

Patogenia

Todas las **bacterias involucradas** en el desarrollo de la ARE son **intracelulares** y afectan característicamente a las mucosas, sugiriendo una respuesta inmune anormal en estas. Probablemente, el mecanismo sería la aparición de una respuesta antibacteriana local, que posteriormente se reproduciría en la sinovial, al existir componentes que guardarían una similitud morfológica con alguna estructura bacteriana.

Aunque el papel del HLA-B27 no esté completamente desvelado, probablemente la molécula HLA jugaría un papel en la presentación del antígeno bacteriano a los linfocitos T, en los que induciría una respuesta que produciría la reacción cruzada entre un péptido bacteriano y otro estructuralmente similar, derivado del tejido articular normal.

Manifestaciones clínicas

El antecedente de infección no se recoge en todos los casos de la enfermedad, e incluso la evidencia analítica de infección no se documenta siempre. La infección precede en 1-4 semanas a los síntomas articulares. Éstos suelen ser los que dominan el cuadro clínico en forma de artritis de comienzo abrupto monoarticular u oligoarticular, aditiva, asimétrica, y de predominio en miembros inferiores, que afecta a rodillas, tobillos, metatarsofalángicas e interfalángicas de los dedos de los pies ▶ **MIR 22-23, 115**.

Al presentarse de forma aguda, la artritis suele ser inicialmente monoarticular y mostrar signos inflamatorios muy acusados (el líquido sinovial será inflamatorio con muy elevada celularidad, superando los 50.000 polimorfonucleares/mm³), lo que obliga al diagnóstico diferencial con artritis séptica o microcristalinas ▶ **MIR 14-15, 111**.



Otras manifestaciones periféricas incluyen la dactilitis, que es la tumefacción difusa de un dedo producida por afectación del aparato tendinoso, muy típica de la ARE y de la artritis psoriásica. Puede acompañarse de entesitis (siendo lo más común la afectación de la entesis aquilea o fascia plantar) y menos frecuentemente de afectación del esqueleto axial, donde puede manifestarse como dolor lumbar (espondilitis) y glúteo (sacroileítis). La afectación axial ocurre con mayor frecuencia cuando la ARE se cronifica, y se asocia con positividad para el HLA-B27.

■ Manifestaciones extraarticulares

Se recogen las siguientes manifestaciones extraarticulares:

- **Urogenitales.** En las formas de origen entérico es posible que exista una uretritis estéril, como manifestación clínica de la fase reactiva de la enfermedad. En los varones es común el desarrollo de prostatitis, mientras que en las mujeres se puede producir uretritis, cistitis y cervicitis, tanto como manifestación desencadenante como manifestación clínica acompañante, en ese caso estéril, durante la fase de estado **MIR 15-16, 213**.
- **Lesiones en piel y mucosas.** Se encuentran lesiones ungueales distróficas, de aspecto hiperqueratósico similares a las de la psoriasis ungueal. Asimismo, pueden aparecer úlceras orales, generalmente superficiales, transitorias e indoloras, por lo que suelen pasar desapercibidas. El eritema nodoso se suele ver en aquellos casos cuyo origen ha sido una infección por *Yersinia*. Otras manifestaciones mucocutáneas son la queratodermia blenorragica y la balanitis circinada.
- **Queratodermia blenorragica (Figura 4.4).** Lesiones en forma de vesícula o pústula que se vuelven hiperqueratósicas y son indistinguibles, clínica e histológicamente, de la psoriasis pustular. Suelen localizarse en palmas y plantas.



Figura 4.4. Queratodermia blenorragica.

- **Balanitis circinada.** Con lesiones vesiculares localizadas en el glande, indoloras y que, al romperse, producen una lesión erosiva superficial, rodeada de un halo eritematoso. Se produce más frecuentemente en ARE secundaria a infección por *Chlamydia*.

- **Oculares.** Es frecuente la presencia de una conjuntivitis leve que, a menudo, suele pasar desapercibida, mientras que el desarrollo de una uveítis anterior grave es menos habitual.
- **Síntomas generales.** Fiebre, astenia, anorexia o pérdida de peso.
- **Síntomas cardiovasculares.** En casos de enfermedad crónica se puede afectar el sistema cardiovascular en forma de aortitis, insuficiencia aórtica o afectación del sistema de conducción.

■ Evolución

El pronóstico de la artritis reactiva **varía según el germen desencadenante y la predisposición genética del individuo**, la mitad de los pacientes presentarán un cuadro que se limitará en menos de 6 meses, y la mayoría se resolverá en un período de menos 12 meses; sin embargo, en el 15-20% de los casos, el cuadro podrá cronificarse, con un incremento en la frecuencia de la sintomatología axial (llegando a cumplir en algunos casos criterios de espondilitis anquilosante).

La presencia de HLA-B27 es el principal factor predisponente a cronicidad o recurrencias, siendo otros factores la historia familiar de espondiloartritis y la inflamación intestinal crónica. Probablemente, los casos desencadenados por infección por *Yersinia* tengan menos tendencia a la cronicidad que los provocados por *Shigella*.

■ Diagnóstico

La VSG y otros reactantes de fase aguda se elevan durante los períodos inflamatorios. Incluso puede aparecer anemia. La presencia de HLA-B27 (en torno al 50% de los pacientes) se asocia con un peor pronóstico.

Cuando se presentan los síntomas articulares y, por tanto, se plantea el diagnóstico, la infección desencadenante ya ha desaparecido, por lo que la rentabilidad de los cultivos se reduce. Las serologías suelen ser el método de detección de la infección pasada; sin embargo, es aconsejable tomar muestras de heces y exudados uretrales, vaginales o faríngeos. Si se sospecha *Chlamydia*, se puede detectar mediante técnica de PCR en muestras de orina o frotis genitales. En más de la mitad de los casos no se consigue determinar el germen causante.

El análisis del líquido sinovial muestra características inflamatorias inespecíficas. Las serologías son de utilidad para la detección de infecciones previas.

Las alteraciones radiológicas no suelen aparecer en las fases iniciales de la enfermedad, sino en las formas evolucionadas. Suelen producirse en esos momentos erosiones y disminución del espacio articular en las articulaciones y pueden presentarse otras características típicas de las espondiloartritis, como periostitis o irregularidades óseas y calcificaciones (entesofitos), que pueden darse sobre las zonas de entesopatía (como desarrollo de espón calcáneo).

El diagnóstico es clínico y se establece ante la presencia de un cuadro articular compatible (oligoartritis asimétrica y de predominio en miembros inferiores), asociado a alguna de las manifestaciones extraarticulares características (uretritis, cervicitis, diarrea, conjuntivitis, aftas orales, queratodermia o balanitis) con el antecedente de infección reciente (**Tabla 4.5**).

Criterios mayores

1. Artritis (2 de 3): asimétrica, mono u oligoartritis, en miembros inferiores
2. Clínica de infección previa de 3 días a 6 semanas antes de la artritis (1 de 2): gastroenteritis, uretritis

Criterios menores

1. Evidencia de infección desencadenante (1 de 3):
 - Coprocultivos positivos para *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*
 - Detección de *Chlamydia trachomatis* en orina, LCR o exudado uretral/cervical
 - Considerar ARE posible en casos de antecedentes de infección por *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Clostridium difficile*
2. Evidencia de sinovitis persistente por *Chlamydia trachomatis*

ARE probable: 2 criterios mayores o 1 criterio mayor + 1 criterio menor

ARE definida: 2 criterios mayores + 1 criterio menor

Criterios de exclusión: se deben excluir otras enfermedades reumáticas mediante historia clínica y exámenes complementarios específicos

Tabla 4.5. Criterios diagnósticos de Berlín (1999) de la artritis reactiva (ARE).

El principal **diagnóstico diferencial** se debe establecer con la **artropatía psoriásica**, con la que comparte algunos rasgos clínicos (dactilitis, onicopatía, lesiones cutáneas o uveítis). Las principales diferencias radican en la distribución articular. La artropatía psoriásica no muestra predominio por los miembros inferiores, suele tener un comienzo progresivo y no abrupto, como la ARE, tampoco produce uretritis, úlceras orales ni síntomas gastrointestinales. La asociación con el HLA-B27 únicamente se produce en la artropatía psoriásica cuando esta presenta afectación del esqueleto axial.

En las formas de origen venéreo, se debe realizar el diagnóstico diferencial con la **gonococemia diseminada**, en la que también puede existir oligoartritis, fiebre, uretritis, conjuntivitis y lesiones cutáneas. No obstante, en esta no se produce afectación del esqueleto axial. Participan con igual frecuencia las extremidades superiores como las inferiores, no se produce queratodermia blenorragica ni balanitis, no hay entesopatía, no se asocia al HLA-B27 y la respuesta al tratamiento antibiótico es espectacular.

Tratamiento

El **control de las manifestaciones articulares** se consigue en la mayoría de las ocasiones con AINE, por lo que este es el tratamiento inicial, además del uso de infiltraciones de corticoides, que pueden resultar especialmente útiles en las entesitis. Se recomienda, además del tratamiento, fisioterapia. En las formas refractarias, en los pacientes con afectación crónica o en casos de enfermedad erosiva, puede resultar de utilidad el empleo de FAME convencionales, especialmente SSZ o MTX.

En casos graves y refractarios al tratamiento anterior o en aquellos con desarrollo de sacroileitis/espondilitis crónicas, la alternativa de tratamiento son las terapias biológicas anti-TNF.

El uso de antibióticos frente a la infección desencadenante no ha sido contrastado como útil para el tratamiento de la enfermedad. En casos de infecciones entéricas, el tratamiento antibiótico en fase aguda no reduce el riesgo de ARE, por lo que la indicación o no de tratamiento, vendrá determinada por el germen causal y las comorbilidades del paciente.

En casos de infección genitourinaria aguda por *Chlamydia* se recomienda el tratamiento antibiótico, si no ha sido tratada previamente (se sugiere que el tratamiento precoz de la infección por *Chlamydia* podría reducir el riesgo de ARE).

Una vez la ARE está establecida, no se ha demostrado que las pautas largas de antibioterapia sean beneficiosas en los casos de infección entérica, siendo controvertidos los resultados si la ARE era secundaria a una infección por *Chlamydia* (rifampicina con doxiciclina o azitromicina).

4.3. Artropatía psoriásica

Epidemiología y patogenia

La **artropatía psoriásica** afecta hasta al 30% de pacientes con psoriasis. Se ocasiona, generalmente, en la cuarta o quinta década de la vida, pudiendo aparecer en la infancia y juventud. El comienzo de la **enfermedad articular** se produce en la mayoría de los pacientes (70%), posteriormente a la **clínica cutánea**. No obstante, la afectación articular puede preceder (15%) o comenzar de forma más o menos simultánea (15%) a las manifestaciones cutáneas. Por lo general, la gravedad de la afectación cutánea no se correlaciona con la afectación articular. Aunque globalmente no existe predominio sexual, las diferentes formas clínicas tienen mayor tendencia a producirse en varones (afectación aislada de las IFD o del esqueleto axial) o en mujeres (formas poliarticulares).

Existe una predisposición genética a padecer la enfermedad, aunque las asociaciones con haplotipos de antígenos leucocitarios humanos (HLA) son más complejas que en otras patologías. La principal asociación genética en la psoriasis y, en menor medida en la artritis psoriásica, es con el alelo del gen HLA-CW6. La asociación con el HLA-B27 se estima en un 60-70% para los pacientes con afectación axial y un 30% para los casos de APs periférica, habiéndose implicado también el B38 y B39, entre otros.

Diversos alelos de genes de moléculas MHC de clase II, como HLA-DR17, entre otras, también se han asociado a la susceptibilidad o a las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Además, debe destacarse la asociación de esta enfermedad con diversos genes de citocinas implicadas en la respuesta TH17, como los que codifican para una de las subunidades de la IL-23 o su receptor. De hecho, en la patogenia de la enfermedad, las citocinas que se producen en la respuesta TH-1 y TH-17, como el TNF- α o la IL-17, desempeñan un papel importante.

Manifestaciones clínicas

Clásicamente, se han diferenciado **cinco patrones articulares** diferentes de la enfermedad (forma oligoartritis, poliarticular, axial, afectación aislada de IFD y formas mutilantes). Sin embargo, en la actualidad, se tiende a simplificar en poliarticular, oligoartritis o axial. También hay que tener en cuenta que hay pacientes que con frecuencia mezclan varios patrones o evolucionan de una forma a otra ► **MIR 22-23, 205**.

- **Poliartritis simétrica.** Se produce en el 40% de los pacientes, de forma similar a la AR. Las principales diferencias con la AR son la presencia de onicopatía, la afectación de las IFD y la ausencia de nódulos subcutáneos.



- **Oligoartritis asimétrica.** Aparece en el 30%, con afectación frecuente de rodillas u otras grandes articulaciones de miembros superiores o inferiores
- **Afectación aislada de articulaciones IFD.** Se produce en el 15% de los pacientes, y se acompaña de afectación de la uña correspondiente.
- **Espondilitis/sacroileítis aislada.** En el 5% de los pacientes la enfermedad se localiza de forma exclusiva en el esqueleto axial (en forma de sacroileítis o espondilitis). Clínicamente, cursa de forma similar a una espondilitis anquilosante, con dolor inflamatorio, desarrollo de sacroileítis y espondilitis; sin embargo, la sacroileítis suele ser asimétrica.
La afectación axial, sin embargo, coexiste más frecuentemente con afectación periférica; aproximadamente la mitad de los pacientes con artritis periférica presentan además afectación espinal.
- **Forma mutilante.** El 5% de los pacientes desarrolla una forma de artritis muy destructiva, con resorción de falanges, metacarpianos y metatarsianos, observándose en ocasiones los dedos "telescopícos o telescopados". Puede ser una forma aislada, o bien la evolución de alguna de las otras formas clínicas.

La forma mutilante y la afectación aislada de IFD son los patrones más específicos de artritis psoriásica.

Otras manifestaciones

Otras manifestaciones de artropatía psoriásica son:

- **Afectación ungueal.** Es especialmente frecuente en psoriasis con afectación articular (80-90%), mientras que solo aparece en el 40% de los pacientes con psoriasis sin artritis. Es más común en los pacientes con afectación de IFD. Puede encontrarse prácticamente cualquier tipo de onicopatía (piqueado, estrías, mancha de aceite, onicodistrofia, hiperqueratosis...). La gravedad de la onicopatía se ha relacionado con la extensión y gravedad de tanto la afectación cutánea como articular.
- **Dactilitis o "dedo en salchicha".** Es muy característico de esta enfermedad, y se encuentra en algún momento de la evolución en más del 40% de los pacientes.
- **Entesitis.** Al igual que en el resto de espondiloartritis, es un hallazgo muy habitual entre el 30-50% de los pacientes, aunque con frecuencia infraestimado.
- **Manifestaciones extraarticulares** similares a las de las demás espondiloartritis (conjuntivitis, uveítis, insuficiencia aórtica, enfermedad inflamatoria intestinal).
- **Riesgo cardiovascular.** En la APs hay un incremento notable de la prevalencia de enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico e hígado graso.

■ Diagnóstico

Exploraciones complementarias

No hay pruebas diagnósticas de APs. Además de la elevación de los reactantes de fase aguda (VSG, PCR), se puede hallar FR (2-15%) y ANA positivos (a título relevante en el 14% de los casos) e incluso APCC positivos (5-16%), sobre todo en enfermedad erosiva o poliarticular. Es frecuente la coexistencia con hiperuricemia.

Se encontrará HLA-B27 asociado únicamente a aquellos casos con afectación axial (50-70% en estos casos). Las características del líquido sinovial son inespecíficas.

En el contexto radiológico (**Figura 4.5**), esta entidad evoluciona generalmente como una artritis erosiva y destructiva, por lo que en las radiografías se encontrarán, sobre todo, erosiones y disminución del espacio articular similares a lo encontrado en la AR. A diferencia de esta, en la artropatía psoriásica se encuentra más proliferación ósea, aparece periostitis, se tiende a producir más anquilosis de pequeñas articulaciones, se pueden encontrar con frecuencia entesofitos o calcificaciones en las zonas de entesis y se afectan las IFD con mucha frecuencia.

Además, es posible encontrar imágenes características en casos evolucionados en dedos por reabsorción de las falanges distales o de una de las partes de una articulación IFD o IFP. En esas ocasiones, el otro extremo presenta una proliferación ósea, produciendo una imagen característica de "lápiz-copa"; en otros casos se reabsorben los dos extremos, produciendo una imagen de "lápiz-lápiz".

Las alteraciones radiológicas en el esqueleto axial se presentan en forma de sacroileítis y sindesmofitos, similares a las presentadas en las espondilitis anquilosantes, salvo porque en esta enfermedad los hallazgos tienden a ser más asimétricos y quizás se afecta más el cuello y menos la zona dorsal.

En la afectación axial, la resonancia, al igual que en el resto de espondiloartritis, ha adquirido un papel importante en los últimos años para el estudio de sacroileítis/espondilitis, así como la ecografía en el estudio de las entesis.



Figura 4.5. Artropatía psoriásica.

■ Criterios diagnósticos

El **diagnóstico** es **clínico**, al encontrar la existencia de artritis y psoriasis. Sin embargo, hay que recordar que las lesiones cutáneas de psoriasis pueden ser mínimas y ocultas (cuero cabelludo, pliegue interglúteo). Actualmente se emplean para el diagnóstico los criterios CASPAR (**Tabla 4.6**).

CRITERIOS CASPAR
Patología articular (inflamación articular periférica, vertebral o de las entesis), junto con los siguientes: • Psoriasis actual (2 puntos), historia personal (1 punto), historia familiar (1 punto) • Distrofia ungueal (1 punto) • FR negativo (1 punto) • Dactilitis actual (1 punto), historia personal (1 punto) • Rx (pie o mano) con formación de hueso (1 punto)
Para cumplir los criterios debe presentar patología articular y 3 o más puntos en las categorías.

Tabla 4.6. Criterios CASPAR para la artritis psoriásica.

■ Evolución y pronóstico

En torno al 20% de los pacientes desarrolla formas graves y destructivas, presentando erosiones aproximadamente el 70% de los pacientes. Son **factores de mal pronóstico**: mayor número de articulaciones inflamadas, aumento de VSG o PCR, refractariedad a tratamientos previos, evidencia de daño articular y menor puntuación en escalas de calidad de vida.

Los pacientes con artritis psoriásica tienen un **riesgo incrementado** de enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico.

■ Tratamiento

Existen distintos tratamientos para la artropatía psoriásica:

- **Tratamiento sintomático.** Empleo de **AINE** o, si es preciso, corticoides, preferiblemente en infiltraciones locales. Se debe evitar el uso de corticoides orales o utilizar la menor dosis posible y en el menor tiempo, dado que se ha relacionado la suspensión de los mismos con el rebrote de la psoriasis cutánea.
- **Tratamiento modificador de la enfermedad.** Los **FAME convencionales** son de utilidad en las manifestaciones periféricas, pero no han mostrado eficacia en afectación axial. El MTX es de especial eficacia frente a la afectación articular y cutánea, seguido de la leflunomida y la sulfasalazina. A pesar de que los antipalúdicos (HCQ) pueden mejorar los síntomas articulares, no se emplean por el riesgo de empeorar las lesiones cutáneas.
- **Tratamiento con terapias biológicas, inhibidores de JAK o apremilast.** En los casos que no respondan a los tratamientos previos, o en los que exista una afectación muy agresiva o afectación axial que no responda a los AINE, debe plantearse un tratamiento alternativo.
 - El tratamiento con **anti-TNF** (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab) ha mostrado muy buenos resultados, tanto a nivel articular como cutáneo (pese a que también hay descritos casos paradójicos de aparición de psoriasis de novo en pacientes tratados con estas terapias).
 - El **secukinumab**, el **bimekizumab** y el **ixekizumab** (anticuerpos monoclonales contra la IL-17A) y **ustekinumab** (un anticuerpo monoclonal contra la subunidad p40 de la IL-12 y de la IL-23) han mostrado eficacia tanto en el tratamiento de la psoriasis como la artritis psoriásica.
 - Otras opciones terapéuticas incluyen guselkumab y risankizumab (anti-IL-23), abatacept y terapia anti-JAK: tofacitinib y upadacitinib.

- El **apremilast**, inhibidor de la fosfodiesterasa 4, puede usarse en pacientes con artritis psoriásica (parece que podría ser de utilidad en pacientes con entesitis y dactilitis), y con otras comorbilidades en los que se prefiera evitar FAME convencionales o terapias biológicas (pacientes con esteatohepatitis y/o elevado riesgo infeccioso).
- **Tratamiento no farmacológico** incluyendo fisioterapia, ejercicio, es de gran importancia en estos pacientes.

4.4. Artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal

Las **manifestaciones articulares** son **frecuentes** en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (tanto en la EC como en la CU), afectando aproximadamente al 25% de los pacientes, aunque las cifras varían bastante según las poblaciones estudiadas. Suponen la manifestación extraintestinal más frecuente, englobándose dentro de las espondiloartropatías (Tabla 4.7).

	ARTRITIS PERIFÉRICA	AFECTACIÓN AXIAL
Frecuencia	5-15 (algunas series hasta el 50%)	10-20%
Sexo	No predominio	Predominio masculino
HLA-B27	Tipo I: 25% Tipo II: no asociación	50-75%
Extraarticulares	Ocular, cutánea	No
Curso	Tipo I: oligoartritis (paralelo a EII) Tipo II: poliartritis (independiente de EII)	Independiente de EII

Tabla 4.7. Manifestaciones articulares en la EII.

Otras patologías intestinales de carácter no necesariamente inflamatorio como la enfermedad de Whipple, la enfermedad celíaca o la anastomosis intestinal, se asocian a síntomas articulares, aunque en estos casos no adoptan las características propias de las espondiloartropatías.

La afectación del intestino grueso, la actividad de la enfermedad intestinal, la presencia de otras manifestaciones extraintestinales (eritema nodoso, uveítis, pioderma, etc.) o el tabaquismo son factores de riesgo para la afectación articular.

La **artritis periférica** aparece en el 5-15% de los casos, si bien algunas series han reportado frecuencias de hasta el 50% de los casos. Afecta de forma similar a ambos sexos. Se asocia con la aparición de otras manifestaciones extraintestinales (uveítis, eritema nodoso). No es destructiva, no apareciendo erosiones en la radiología.

Se distinguen dos **patrones de afectación**, tipo I u oligoarticular y tipo II o poliarticular.

- El tipo I se caracteriza por afectar a menos de 5 articulaciones, siendo la rodilla la articulación más frecuentemente afectada. Cursa en forma de episodios agudos autolimitados, siendo el curso articular paralelo a la actividad intestinal ► **MIR 19-20, 100**. Se asocia con positividad para HLA-B27, B35 y DRB1 0103.



- El tipo II se caracteriza por afectar a más de cinco articulaciones, presenta un curso más persistente e independiente de la actividad intestinal. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las metacarpofalángicas. Se asocia con positividad para el HLA-B44.

La afectación axial (espondilitis/sacroileítis) se produce en torno al 10-20% de los pacientes con EII (se han reportado frecuencias del 1 al 26%). Es más frecuente en varones y puede preceder a los síntomas gastrointestinales. El curso clínico es independiente de la actividad de la enfermedad intestinal.

Las manifestaciones son similares a las que se producen en la espondilitis anquilosante, con dolor lumbar inflamatorio y rigidez ▶ **MIR 15-16, 141**. Cuando se afectan simultáneamente las articulaciones periféricas, suele localizarse en cadera y hombros. Existe una asociación con el HLA-B27 (50-75%). Los hallazgos radiológicos son similares a los de la espondilitis anquilosante (sacroileítis y sindesmofitos).

Algunos pacientes (5-18%, aunque algunas series aportan cifras muy superiores) con EII presentan sacroileítis radiológica, sin clínica asociada.

Por lo general, el tratamiento de la EII mejora la clínica articular. Desde el punto de vista articular, se emplearía tratamiento sintomático con AINE (siempre con precaución por la posibilidad de que desencadenen un brote intestinal) o corticoides, FAME convencionales (SSZ, MTX, azatioprina) para formas periféricas refractarias y finalmente los anti-TNF para casos

periféricos refractarios a FAME convencionales o para afectación axial resistente a AINE (se debe recordar que el etanercept no está aprobado para el tratamiento de EII). Deben evitarse los anti-IL-17 puesto que se ha visto un aumento de incidencia de EII en los pacientes expuestos a secukinumab.

Otras manifestaciones que se pueden presentar en pacientes con EII son osteoartropatía hipertrófica, osteonecrosis, osteoporosis y osteomalacia.

A modo de resumen, la **Tabla 4.8** muestra las características de las diferentes espondiloartropatías vistas hasta el momento.

4.5. Espondiloartropatías en pacientes con el VIH

Los **pacientes con infección por el VIH** presentan formas de espondiloartropatías especialmente agresivas, sobre todo en cuanto a **lesiones cutáneas**, que suelen ser las que protagonizan el cuadro clínico. La ARE es la forma más frecuente de artritis en estos pacientes. En este contexto, la ARE no se asocia necesariamente al HLA-B27.

En el tratamiento, se debe tener precaución con el uso de inmunosupresores; no obstante, el uso de zidovudina puede ser de utilidad en el tratamiento de la psoriasis y la APS.

	ASOCIACIÓN HLA-B27	ESPONDILITIS/ SACROILEÍTIS	ARTRITIS PERIFÉRICA	MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES	TRATAMIENTO
Espondilitis anquilosante	90%	Predomina sobre el resto de las manifestaciones Precoz, simétrica Fase final: columna "en caña de bambú" y anquilosis sacroilíacas	30-50% Afectación sobre todo de cadera y hombro	Uveítis anterior: 30-50% (más frecuente) Afectación del lóbulo superior del pulmón con sobreinfección por <i>Aspergillus</i> Insuficiencia aórtica Inflamación intestinal similar a EC Nefropatía IgA Prostatitis crónica	Fisioterapia AINE SSZ, MTX sólo en artritis periférica Biológicos en casos refractarios: anti-TNF, secukinumab Cirugía de cadera
ARE	30-50%	25% Más tardía (en casos de cronicidad)	Monoarticular u oligoarticular, asimétrica y aditiva Más frecuente MMII Dactilitis Entesitis Recidivas	Conjuntivitis y uveítis anterior Úlceras orales Onicopatía Uretritis, cervicitis Balanitis circinada y queratoderma blenorragica (más frecuente si origen genitourinario)	Indometacina SSZ o MTX Anti-TNF en casos refractarios
APS	Sólo en las formas axiales (50-70)	5% Sacroileítis asimétrica	Varias formas, la más frecuente poliarticular simétrica Precedida por afectación cutánea (70%) Dactilitis Predominio MMSS	Afectación cutánea Onicopatía (90%)	Similar a AR Muy eficaz MTX para afectación cutánea y articular Leflunomida, SSZ Apremilast Biológicos en casos refractarios: anti-TNF, anti-IL-17A, ustekinumab
Artritis asociada a EII	50-75% en espondilitis 25% en artritis tipo I	2-20% de EII Curso no paralelo a EII Más frecuente en varones	10-25% casos de EII Tipo I: paralelo a EII Tipo II: independiente Mayor frecuencia de manifestaciones oculares y cutáneas	Acropaquias Amiloidosis Osteomalacia Osteoporosis	AINE (precaución brotes EII) MTX, SSZ o terapia biológica (anti-TNF)

Tabla 4.8. Características de las diferentes espondiloartropatías.

4.6. Otras espondiloartropatías y entidades relacionadas

■ Artritis idiopática juvenil asociada a entesitis

Afecta a varones con edad superior a 7-8 años, con artritis asimétrica en las articulaciones de las extremidades inferiores y entesopatía. Se asocia al antígeno HLA-B27 (80%) y puede evolucionar a una espondilitis anquilosante.

■ Espondiloartropatía indiferenciada

Dentro de este grupo se incluyen pacientes que presentan **rasgos clínicos, radiológicos y biológicos propios de las espondiloartropatías**, pero que no pueden ser tipificados dentro de una entidad nosológica concreta por no cumplir los criterios utilizados habitualmente para el diagnóstico de estas (psoriasis cutánea, infección desencadenante, EII o criterios de espondilitis anquilosante).

Podrían representar fases abortivas de dichas enfermedades, formas de superposición o fases precoces que posteriormente se diferenciarán a una entidad nosológica concreta.

Se trata de un concepto de diagnóstico provisional que se diferencia de otras enfermedades reumáticas (AR, conectivopatías), con las implicaciones pronósticas y terapéuticas que esto implica.

■ Síndrome de SAPHO

El síndrome de SAPHO responde al acrónimo: Sinovitis, Acné, Pustulosis, Hiperostosis y Osteítis. Es considerado por algunos autores una enfermedad afín a las espondiloartritis y por otros a la CRMO (*Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis* u Osteomielitis Multifocal Recurrente Crónica), más propia de la edad pediátrica.

El tratamiento es similar al de las espondiloartropatías, pero con una tasa de eficacia inferior. Se ha probado con escasa eficacia el tratamiento con pamidronato o colchicina entre otras terapias.

■ Artritis asociada a enfermedad celíaca

Los pacientes con celiaquía pueden presentar artritis crónica, generalmente periférica, que se puede confundir con una espondiloartritis periférica o una artritis reumatoide seronegativa. En ocasiones puede presentar clínica axial y asociarse con otras patologías autoinmunes. Aunque el tratamiento de la enfermedad celíaca es la retirada del gluten de la dieta, no siempre existe una respuesta articular.

Casos clínicos

Hombre de 25 años que consulta por inflamación en rodilla derecha y ambos tobillos, así como conjuntivitis bilateral. Refiere 20 días antes episodio de gastroenteritis. ¿Cuál sería el diagnóstico más probable?

- 1) Enfermedad de Still.
- 2) Infección gonocócica.
- 3) Artritis reactiva.
- 4) Sífilis.

RC: 3

Mujer de 45 años con historia de psoriasis en placas que consulta por cuadro de poliartritis simétrica con evidencia de afectación de muñecas, metacarpofalángicas, e interfalángicas distales. Respecto al diagnóstico que sospecha, señale la respuesta falsa:

- 1) En el 90% de los casos asociarán onicopatía.
- 2) Es frecuente la presencia de nódulos subcutáneos similares a los nódulos reumatoideos.
- 3) La asociación con el HLA-B27 se da solamente en aquellos casos con afectación axial.
- 4) Puede presentar erosiones en la radiología.

RC: 2

Un hombre de 32 años, con antecedentes familiares de espondilitis anquilosante, consulta por dolor lumbar de 6 meses de evolución, de presentación durante el reposo nocturno, acompañado de rigidez matutina intensa que mejora con la actividad, hasta desaparecer 2 h después de levantarse. Refiere haber notado mejoría de los síntomas a partir del tratamiento con diclofenaco. La exploración física únicamente muestra limitación ligera de la movilidad lumbar. ¿Cuál de las siguientes pruebas considera más adecuada, inicialmente, para establecer un diagnóstico?

- 1) Resonancia magnética lumbar, para descartar proceso compresivo radicular, infeccioso o neoplásico.
- 2) Determinación del antígeno HLA-B27, para confirmar el diagnóstico de espondilitis anquilosante.
- 3) TC de articulaciones sacroilíacas, para determinar la presencia de erosiones yuxtaarticulares, lo que establecería el diagnóstico de espondilitis anquilosante.
- 4) Radiografía anteroposterior de pelvis, para valorar la presencia de sacroileitis bilateral, que confirmaría el diagnóstico de espondilitis anquilosante.

RC: 4



Artritis por microcristales

Orientación MIR

Los apartados más importantes son la artritis gotosa y la condrocalcinosis. Hay que aprender a distinguirlas según sus antecedentes, localización, líquido sinovial y tratamiento. De la gota, lo más importante es el tratamiento; es conveniente recordar también los factores desencadenantes. En la condrocalcinosis es muy útil hacer una lista con las enfermedades sistémicas asociadas. En el resto, simplemente conviene recordar la foto típica de la enfermedad.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 22-23, 116
- ▶ MIR 20-21, 115
- ▶ MIR 17-18, 171
- ▶ MIR 16-17, 194
- ▶ MIR 15-16, 142
- ▶ MIR 14-15, 206
- ▶ MIR 13-14, 15; MIR 13-14, 16
- ▶ MIR 12-13, 102; MIR 12-13, 221

Conceptos clave

- ⊙ La hiperuricemia por aumento de producción de ácido úrico se debe al aumento del catabolismo de las purinas (enfermedades tumorales, psoriasis) o a trastornos hereditarios.
- ⊙ La hiperuricemia asintomática no se trata.
- ⊙ La artritis gotosa aguda se trata con reposo, crioterapia, AINE, corticoides orales, colchicina o corticoides intraarticulares.
- ⊙ El depósito de cristales de pirofosfato es muy habitual en ancianos, en su mayoría asintomáticos.
- ⊙ En las personas de menos de 50 años que presentan depósitos de cristales de pirofosfato, hay que descartar cuatro enfermedades metabólicas que favorecen su depósito: hiperparatiroidismo, hemocromatosis, hipofosfatasa e hipomagnesemia.
- ⊙ Los cristales de pirofosfato tienen forma romboidal y son débilmente birrefringentes, mientras que los de urato tienen forma de aguja y fuerte birrefringencia negativa.
- ⊙ La hidroxiapatita es el único cristal que no se observa en el microscopio óptico. Se deposita fundamentalmente en el hombro.
- ⊙ El depósito de oxalato cálcico generalmente se manifiesta como una artritis en un paciente con insuficiencia renal terminal sometido a diálisis.
- ⊙ El tratamiento de un episodio inflamatorio articular agudo por microcristales es independiente del tipo de cristal: colchicina o AINE o corticoides orales o intraarticulares.
- ⊙ La única forma de poder asegurar el diagnóstico de una artritis por microcristales es mediante el estudio del líquido sinovial, al visualizar los cristales en este medio.

5.1. Hiperuricemia y gota

El **ácido úrico** es producto de la **degradación de las purinas**. Los uratos son la forma ionizada del ácido úrico y predominan en plasma, líquido extracelular y líquido sinovial. Se denomina hiperuricemia a la concentración de ácido úrico en plasma a partir de la que este se satura y, por tanto, puede precipitar en los tejidos; esto ocurre a partir de concentraciones de **7 mg/dL**.

El urato únicamente se sintetiza en tejidos que contienen xantina oxidasa, sobre todo, hígado e intestino delgado. La mayor parte del urato se **elimina por los riñones** (60-75%) y gran parte del resto lo hace en el intestino.

Los niveles séricos de ácido úrico se mantienen muy bajos antes de la pubertad. Posteriormente, en los varones, aumentan progresivamente, y en las mujeres ascienden después de la menopausia, pero sin alcanzar los niveles de los varones. Esto puede explicarse por el **efecto uricosúrico de los estrógenos** ► MIR 14-15, 206.

■ Etiología de la hiperuricemia

Síntesis de urato aumentada

Representa el 10% de las causas de hiperuricemia:

- **Hiperuricemia por aumento del catabolismo de purinas.** Se observa cuando hay un aumento de recambio/destrucción celular: enfermedades mielo y linfoproliferativas, mieloma y otros tumores, sobre todo si se tratan con quimioterapia por la gran destrucción celular que se deriva; hemólisis, policitemia vera, psoriasis extensa, enfermedad de Paget, rabdomiolisis, etc.
- La **dieta**, que es también una fuente de purinas que se pueden metabolizar a ácido úrico, tiene menor importancia. La restricción estricta de la ingesta de purinas reduce la concentración plasmática media de urato en solo 1 mg/dL (carne roja, marisco, refrescos, etc.).
- **Defectos hereditarios enzimáticos** (causa extremadamente infrecuente de hiperuricemia):
 - **Aumento de la actividad de fosforribosilpirofosfato (PRPP) sintetasa.** Es un trastorno ligado al cromosoma X congénito. Se incrementa la síntesis de PRPP y la síntesis *de novo* de purinas y, por tanto, se produce hiperuricemia e hiperaciduria, por lo que presentan cálculos de ácido úrico y gota antes de los 20 años.
 - **Déficit de hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT).** Es un trastorno ligado al cromosoma X. El déficit puede ser completo o parcial:
 - › **Déficit completo de HGPRT** (síndrome de Lesch-Nyhan). Manifiesta hiperuricemia, hiperaciduria, cálculos de ácido úrico y gota debido a la sobreproducción de uratos. Asimismo, conlleva aut mutilación, coreoatetosis y otros trastornos neurológicos.
 - › **Déficit parcial de HGPRT** (síndrome de Kelley-Seegmiller). Únicamente presenta gota y cálculos renales.

Excreción disminuida de ácido úrico

Representa el 90% de las causas de hiperuricemia. En la práctica no siempre se identifica el mecanismo por el que se produce la disminución:

- **Aumento de la absorción renal.** Se produce en situaciones de disminución del volumen extracelular (diuréticos, diabetes insípida, etc.). El empleo de diuréticos constituye la causa identificable más frecuente de hiperuricemia.

- **Disminución de la secreción renal.** Se produce en aquellas situaciones en las que hay ácidos que compiten con el úrico en el sistema de transporte tubular (cetoacidosis diabética, acidosis láctica...). Fármacos como el ácido acetilsalicílico en dosis bajas, el ácido nicotínico, el etambutol, pirazinamida, algunos retrovirales y la ciclosporina A, también pueden producir hiperuricemia por esta vía.
- **Reducción de la filtración renal de urato.** Contribuye a la hiperuricemia de la insuficiencia renal. A pesar de la presencia invariable de hiperuricemia en la insuficiencia renal, el porcentaje de pacientes con artritis gotosa solo es discretamente superior al de la población general (aparece en menos de un 1% de los pacientes con insuficiencia renal crónica). Sin embargo, los pacientes en hemodiálisis pueden presentar ataques recurrentes de artritis o periartritis aguda, tanto por cristales de urato, pirofosfato, como de hidroxipatita cálcica u oxalato cálcico. En los pacientes con trasplante renal se pueden apreciar frecuentemente ataques de gota, sobre todo, en los que reciben ciclosporina.

Recordar

- La causa de hiperuricemia identificable más habitual es el empleo de diuréticos.

Mecanismos combinados

Alcohol. Produce hiperuricemia por ambos mecanismos, aumenta la síntesis de uratos y puede causar hiperlactacidemia que bloquea la secreción de ácido úrico. Por este motivo, se desaconseja su consumo en pacientes con manifestaciones clínicas de hiperuricemia.

■ Manifestaciones clínicas

La prevalencia de hiperuricemia oscila entre el 2-13,2%, mientras que la prevalencia de gota varía entre el 1,3-3,7% de la población general. Cuanto mayor es la concentración plasmática de urato, mayores son las probabilidades de padecer gota. Sin embargo, se debe tener en cuenta que **solo el 10% de los pacientes con hiperuricemia desarrollarán manifestaciones clínicas**.

Las manifestaciones clínicas podrían seguir una secuencia que comprendería la progresión desde **hiperuricemia asintomática**, **artritis gotosa aguda**, **gota intercrítica** (paciente asintomático, pero que ya ha presentado clínica atribuible a la hiperuricemia en alguna ocasión) y **gota crónica con formación de tofos** (gota tofácea crónica). No todos los pacientes con artritis gotosa forman tofos, la mayoría solo presentan ataques agudos. La nefrolitiasis puede aparecer antes o después del primer ataque de artritis gotosa.

Hiperuricemia asintomática

Se denomina hiperuricemia asintomática a la presencia de cifras elevadas de uricemia sin asociarse a ninguna manifestación clínica. El 90% de los pacientes con hiperuricemia asintomática nunca llegará a presentar manifestaciones clínicas; por ello, en la mayoría de estos casos **no está indicado el tratamiento de estos pacientes**. En caso de aparecer manifestaciones, lo harán tras años de hiperuricemia, y lo más común es que se presente una artritis gotosa aguda.



Artritis gotosa aguda

Característicamente la gota empieza a manifestarse clínicamente como episodios de monoartritis aguda de repetición, aunque a menudo se ven implicadas otras estructuras sinoviales, como las bursas o los tendones. En los episodios, los signos inflamatorios son muy intensos (tumefacción, aumento de la temperatura, eritema y dolor), e incluso puede asociarse febrícula. La duración del cuadro es de unos días, remitiendo incluso sin tratamiento (que acelera esta remisión y disminuye los síntomas).

Ocasionalmente, el ataque de gota puede ser poliarticular. Puede afectar a cualquier articulación, pero las más comunes son las periféricas de las extremidades inferiores, y de ellas, la que lo hace más típica y frecuentemente es la primera metatarsofalángica (podagra), seguida de la rodilla y el tobillo.

A menudo, en los ataques se pueden identificar situaciones desencadenantes: traumatismos, infecciones, hospitalización, cirugía, ayuno, disminución de peso, comidas copiosas, alcohol y medicamentos como los diuréticos. Los cambios bruscos en la uricemia, tanto los ascensos como los descensos (p. ej., el inicio del tratamiento con fármacos que modifican la uricemia), pueden precipitar crisis agudas.

Tras el primer ataque de gota, lo habitual es que se produzca alguna recurrencia en un tiempo que es variable, típicamente durante el primer año. No obstante, existen casos de un único episodio de gota.

Gota intercrítica

Se denomina así a los períodos asintomáticos entre los episodios de artritis gotosa aguda.

Gota tofácea crónica

En algunas ocasiones, con el tiempo (años), y si no hay tratamiento, se puede desarrollar gota tofácea crónica (Figura 5.1).



Figura 5.1. Tofos gotosos. (A) y (B) Codo y manos. (C) Oreja. (Autor: S. Castañeda. Fondo de imágenes de la Sociedad Española de Reumatología).

Los tofos son granulomas que se forman progresivamente alrededor de cristales de urato monosódico. Se comportan como una enfermedad de depósito, poco inflamatoria. El depósito no es doloroso, por lo que el paciente en ocasiones no consulta. Tienen gran capacidad erosiva en los

huesos afectados. Sus localizaciones más características son la primera articulación metatarsofalángica, las articulaciones de manos, tendones como el Aquileo, bursas como la del codo y en superficies cutáneas como los pabellones auriculares o el dorso de las manos.

La alteración radiológica típica que se aprecia en la gota es una erosión ósea, que puede ser intraarticular, paraarticular o a distancia de la articulación. Las erosiones suelen ser redondeadas y con un borde bien definido ("en sacabocados") y están rodeadas de un borde esclerótico (Figura 5.2).

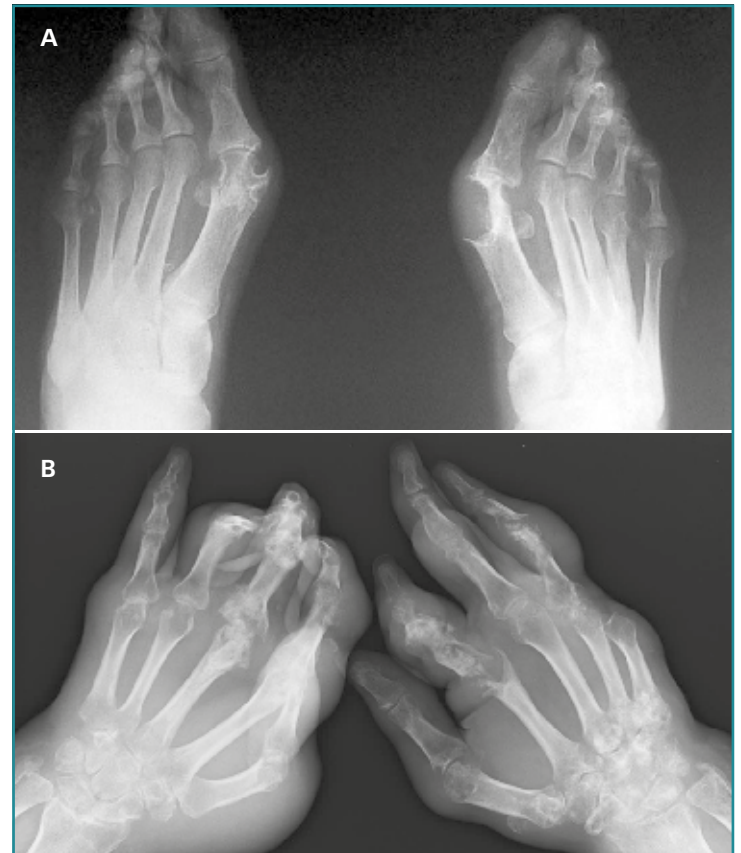


Figura 5.2. Erosiones óseas que se producen en la gota. (A) Lesiones radiológicas erosivas "en sacabocados" en ambas metatarsofalángicas en paciente con gota tofácea crónica. (Autor: F. Manzano y M. Riesco. Fondo de imágenes de la Sociedad Española de Reumatología); (B) Erosiones en manos de un paciente con gota tofácea crónica.

Otras manifestaciones clínicas

Igualmente, la hiperuricemia puede ocasionar diversos trastornos renales:

- **Nefrolitiasis.** Las personas con hiperuricemia presentan litiasis con frecuencia. Cuando los ataques de gota y la nefrolitiasis se producen en un mismo paciente, el orden de aparición no es constante.
- **Nefropatía por urato.** Es un tipo de nefropatía intersticial causada por el depósito de este material. Se produce en fases avanzadas de la enfermedad, típicamente en pacientes con gota tofácea crónica, y no puede diagnosticarse en ausencia de artritis gotosa. El espectro de afectación clínica es muy variable y de lenta instauración, ya que va desde casos asintomáticos, hasta el desarrollo de proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal crónica con años de evolución.
- **Nefropatía por ácido úrico.** Se presenta en situaciones de producción intensa y aguda de ácido úrico (p. ej., citolisis por quimioterapia). El urato se deposita en los túbulos distales y colectores, produciendo insuficiencia renal aguda. Si se diagnostica de forma precoz, puede ser reversible.

■ Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de gota aguda o tofácea es **anatomopatológico** y se realiza mediante la demostración de cristales de urato intracelulares en los leucocitos del líquido sinovial o en los agregados tofáceos obtenidos mediante aspiración o artrocentesis. Los cristales tienen forma de aguja con birrefringencia negativa (**Figura 5.3**) ▶ MIR 22-23, 116; MIR 13-14, 15; MIR 12-13, 102.

Recomenda

- Ante una monoartritis aguda se debe realizar una artrocentesis con estudio bioquímico, citológico y cultivos del líquido articular.

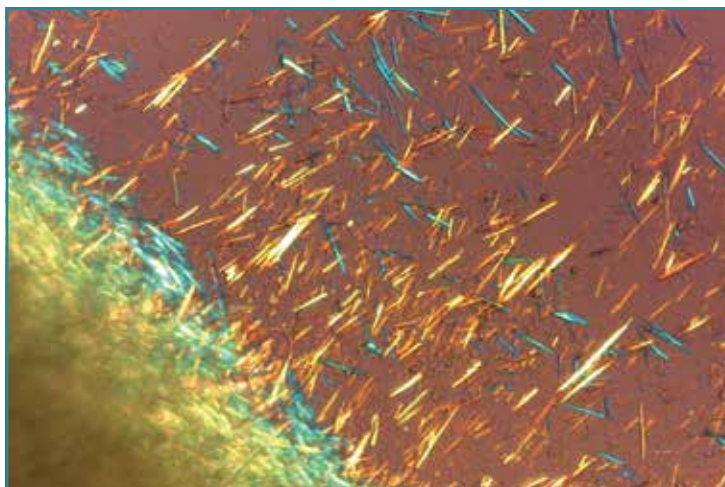


Figura 5.3. Cristales de urato en forma de aguja en microscopio con luz polarizada. (Autor: C. Méndez Perles. Fondo de imágenes de la Sociedad Española de Reumatología).

■ Tratamiento

Tratamiento de la hiperuricemia asintomática

Actualmente **no está indicado el tratamiento de la hiperuricemia asintomática**, pues la mayoría de los sujetos con hiperuricemia nunca desarrollan gota. Si se diagnostica hiperuricemia asintomática, es necesario determinar la causa.

Si se trata de un trastorno secundario, se deben corregir los factores etiológicos y controlar los problemas metabólicos asociados: hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y obesidad. Se puede plantear el tratamiento farmacológico con alopurinol en situaciones de hiperuricemia marcada sostenida en pacientes con trastornos genéticos que sean los responsables de esta situación de hiperuricemia sostenida crónica.

Recomenda

- La hiperuricemia asintomática no se trata.

Tratamiento de la artritis gotosa aguda

Una vez confirmado el diagnóstico de artritis gotosa, el tratamiento se realiza con reposo de la articulación y crioterapia, y alguno de los siguientes fármacos en combinación o en monoterapia:

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).** La eficacia entre los distintos AINE es similar. El tratamiento es más eficaz cuanto más precozmente se inicie, y se mantiene durante 3-4 días después de la desaparición de los signos de inflamación. Están contraindicados en pacientes con enfermedad péptica activa y se deben utilizar con precaución en pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca y renal. Pueden producir hiperpotasemia e insuficiencia renal ▶ MIR 13-14, 16.
- **Colchicina.** Inhibe la liberación del factor quimiotáctico leucocitario inducido por cristales. Su eficacia se ve limitada por el hecho de que las dosis necesarias en monoterapia se asocian a efectos secundarios gastrointestinales frecuentes (diarrea, dolor abdominal), aunque puede presentarse en algunos casos toxicidad grave hematológica, renal o hepática. Por ello, se utiliza a dosis bajas (0,5-1 mg/12-24 h) que son mejor toleradas, sola o asociada a AINE para mejorar la respuesta.
- **Glucocorticoides (antiinflamatorios esteroideos).** Si los AINE o la colchicina están contraindicados (p. ej., insuficiencia renal) se pueden usar glucocorticoides orales a dosis medias/bajas (10-50 mg/día) como antiinflamatorios. También se ha recomendado la inyección intraarticular de glucocorticoides en pacientes que no pueden tomar medicación oral, cuando la colchicina o los AINE están contraindicados, o en los casos resistentes ▶ MIR 16-17, 194.
- Cabe mencionar que el tratamiento de la **artritis aguda por cualquier microcristal** (pirofosfato, hidroxiapatita u oxalato) se realiza de la misma forma.
En caso de falta de respuesta, puede plantearse terapia anti-IL-1: anakinra o canakinumab.

Tan importante como llevar a cabo estas medidas, es **evitar modificar los niveles plasmáticos de ácido úrico** durante el episodio agudo, por lo que el tratamiento hipouricemiante o uricosúrico no debe iniciarse o bien retirarse o modificar la dosis, si ya se estaba realizándolo, durante el período sintomático.

Tratamiento de la gota intercrítica y de la gota tofácea crónica

Debe tratarse la hiperuricemia en todos los pacientes con artritis aguda recidivante (> 2 episodios al año), los que han presentado artritis gotosa junto con nefrolitiasis y los que padecen artropatía crónica tofácea. Los niveles de uricemia pueden reducirse por dos mecanismos diferentes: disminución de la síntesis de ácido úrico por inhibición de la xantina oxidasa (**hiporuricemiantes: alopurinol o febuxostat**) o aumento de su eliminación renal (uricosúricos: benzbromarona, lesinurad, sulfipirazona y probenecid).

Recomenda

- Los uricosúricos están contraindicados si ha habido nefrolitiasis y son ineficaces en la insuficiencia renal.

Antes de iniciar el tratamiento con fármacos modificadores de la uricemia, el paciente **no debe presentar signo alguno de inflamación** y debe haber comenzado a **tomar colchicina** como profilaxis ▶ MIR 20-21, 115.



El descenso brusco del urato plasmático, como consecuencia del inicio del tratamiento con hipouricemiantes o uricosúricos, puede prolongar o precipitar un ataque agudo, por este motivo se deben siempre iniciar con colchicina (los AINE a bajas dosis son una alternativa en la profilaxis en pacientes que no pueden tomar colchicina).

El tratamiento con hipouricemiantes o uricosúricos se mantendrá de por vida, con dosis bajas de colchicina durante los 6-12 primeros meses, hasta la normalización de la uricemia (objetivo ácido úrico < 6 mg/dL).

El papel de la dieta es limitado. Sin embargo, el consejo dietético es importante para el control completo del paciente y se dirige contra los factores de riesgo cardiovascular, como obesidad, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipertensión y consumo de alcohol.

La elección del tipo de fármaco modificador de la uricemia según las guías de práctica clínica de nuestro país se realiza en el siguiente orden (Figura 5.4):

- 1. Alopurinol.** Es el fármaco de primera elección por su eficacia, bajo precio y buena tolerancia. Suele iniciarse a dosis de 100 mg/día, y se puede ir aumentando progresivamente la dosis cada 2-4 semanas, si fuera preciso, hasta alcanzar un control adecuado de la uricemia hasta 900 mg/día.
Los efectos colaterales más frecuentes son: erupción cutánea (el alopurinol está contraindicado en pacientes HLA-B*5801 positivo por riesgo de reacciones cutáneas graves), malestar digestivo, diarrea y cefaleas. Los efectos adversos graves comprenden: alopecia, fiebre, linfadenopatías, supresión de la médula ósea, toxicidad hepática, nefritis intersticial, insuficiencia renal, vasculitis por hipersensibilidad y muerte. Esta toxicidad es excepcional, pero aparece con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal o tratamiento con diuréticos tiazídicos. Es conveniente tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas con el alopurinol. Dado que la 6-mercaptopurina y la azatioprina se inactivan por la xantina oxidasa, el alopurinol prolonga la vida media de ambos agentes y potencia sus efectos terapéuticos y tóxicos.
- 2. Febuxostat.** Fármaco de segunda línea inhibidor selectivo y potente del receptor de la xantina oxidasa, de mayor potencia que el alopurinol a dosis altas. El febuxostat debe considerarse en pacientes con intolerancia a alopurinol, ineficacia o insuficiencia renal moderada-grave. No requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal crónica. Está contraindicado en cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca moderada o grave. También tiene las mismas interacciones farmacológicas que alopurinol ▶ MIR 17-18, 171.
- 3. Uricosúricos.** Fármacos de tercera línea, empleados en caso de falta de eficacia, contraindicación o intolerancia a alopurinol y febuxostat. Los comercializados en nuestro país son benzbromarona y lesinurad. Solo son útiles en hiperuricemia atribuible a un descenso de la excreción renal de ácido úrico (< 600 mg en 24 h), con función renal satisfactoria (filtrado glomerular > 30) y ausencia de antecedentes de nefrolitiasis. Al favorecer la excreción de ácido úrico, los agentes uricosúricos pueden desencadenar la aparición de nefrolitiasis.
Con la benzbromarona existe riesgo de aparición de toxicidad hepática grave por lo que es un fármaco poco usado, y requiere una estrecha monitorización de las pruebas de función hepática. Se puede plantear el tratamiento combinado con alopurinol y uricosúricos en pacientes normosecretores o hiposecretores con gota tofácea grave, y en los que tienen respuesta insuficiente a monoterapia con alopurinol o febuxostat.

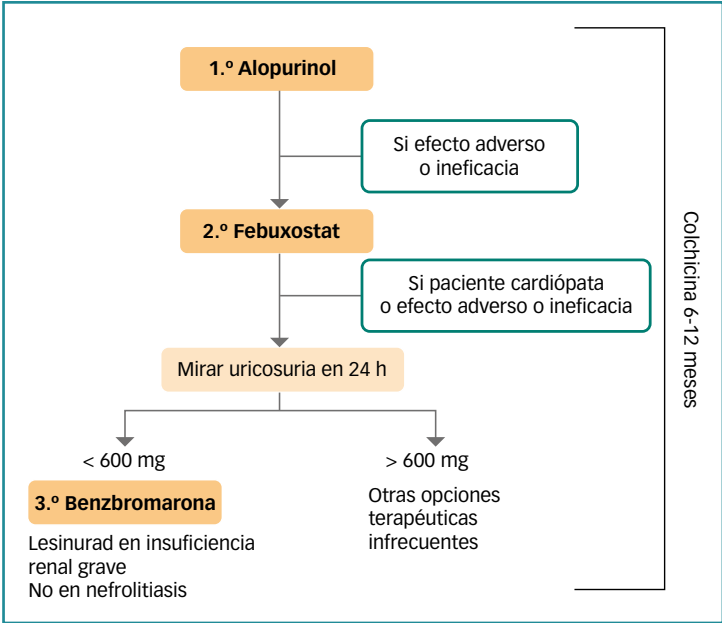


Figura 5.4. Actitud terapéutica en la gota intercrítica y tofácea crónica.

Tratamiento de la nefrolitiasis

El tratamiento hipouricemiante es recomendable en pacientes con artritis gotosa y nefrolitiasis. Se aconseja la ingesta de agua suficiente para crear un volumen de orina al día mayor de 2 litros, y alcalinizar la orina para aumentar la solubilidad del ácido úrico.

Tratamiento de la nefropatía por urato y ácido úrico

La **nefropatía crónica por urato** se trata como la gota tofácea (véase el subapartado de Tratamiento de la gota intercrítica y de la gota tofácea crónica en este mismo tema), para evitar el desarrollo de una insuficiencia renal crónica de lenta instauración.

Por otro lado, el tratamiento del **fracaso renal agudo por ácido úrico** requiere diversas estrategias. La hidratación intravenosa intensa y la furosemida diluyen el ácido úrico en los túbulos y aumentan el flujo de orina, minimizando las posibilidades de que el soluto precipite.

La administración de acetazolamida y de bicarbonato sódico incrementa la alcalinidad de la orina y disminuye las posibilidades de que el ácido úrico precipite. Además, se debe administrar alopurinol de forma temporal para bloquear la síntesis de ácido úrico. La rasburicasa (urato oxidasa) sería una alternativa al alopurinol (Tabla 5.1).

NEFROPATÍA POR URATO	NEFROPATÍA POR ÁCIDO ÚRICO	NEFROLITIASIS
Gota tofácea Insuficiencia renal crónica Depósito intersticial	Pacientes oncológicos Fracaso renal agudo Depósito tubular	Pacientes con cálculos renales de ácido úrico
Tratamiento: alopurinol	Tratamiento: • Hidratación • Furosemida • Bicarbonato • Alopurinol (o rasburicasa)	Tratamiento: • Hidratación • Bicarbonato • Antiinflamatorios

Tabla 5.1. Diagnóstico diferencial y tratamiento de la afectación renal por ácido úrico.

Tratamiento de la HTA en pacientes con gota

De acuerdo con sus efectos sobre los niveles séricos de ácido úrico, los **bloqueantes de los canales de calcio y el losartán** se asocian con un menor riesgo de incidencia de gota, por lo que serían los fármacos de elección en pacientes hipertensos con gota.

En estos pacientes se deben **evitar los diuréticos para el tratamiento de la hipertensión** ► MIR 12-13, 221.

5.2. Artritis debida a depósito de cristales de calcio

■ Depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

El depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (PPCD) en estructuras articulares es un **proceso muy frecuente**, especialmente en **edades avanzadas**, alcanzando entre el 30-60% de las personas de más de 80 años. Lo habitual es que en las personas que presenten depósito de pirofosfato **no exista ningún proceso subyacente**.

Existen muy escasas situaciones en las que este depósito afecta a personas jóvenes, es entonces cuando habrá que sospechar una **enfermedad metabólica o hereditaria** subyacente. Entre los procesos metabólicos que estimulan el depósito de PPCD cabe destacar: hiperparatiroidismo primario, hemocromatosis, hipofosfatasa e hipomagnesemia.

Otros procesos a los que se ha asociado el depósito de pirofosfato con menor evidencia son hipotiroidismo, enfermedad de Wilson, ocronosis (alcaptonuria) y gota tofácea. Existen formas familiares que suelen iniciarse entre la tercera y la quinta década de la vida, con afectación poliarticular grave.

El mecanismo de transmisión parece ser autosómico dominante. Por esta razón, en los pacientes jóvenes que desarrollan la enfermedad (menos de 50 años) es necesario realizar pruebas para descartar las enfermedades antes mencionadas. Se solicitarán niveles séricos de calcio, fósforo, PTH, fosfatasa alcalina, magnesio y ferritina, y se realizarán estudios de agregación familiar (Tabla 5.2).

ENFERMEDADES PREDISPONENTES AL DEPÓSITO DE CALCIO	
Enfermedad	Determinación
Hiperparatiroidismo primario	Ca, P, PTH
Hemocromatosis	Ferritina, estudio genético
Hipofosfatasa	Fosfatasa alcalina
Hipomagnesemia	Magnesio
Ocronosis	Ácido homogentílico (orina)
Gota tofácea	Depósitos tisulares ácido úrico

Tabla 5.2. Enfermedades metabólicas asociadas al depósito de pirofosfato.

Afortunadamente, en la inmensa mayoría de las ocasiones el depósito es un **proceso asintomático**; no obstante, al ser un proceso tan común, el pequeño porcentaje de casos en los que se producen manifestaciones clíni-

cas basta para que se trate de un motivo de consulta habitual. Existen diferentes manifestaciones clínicas provocadas por el depósito de pirofosfato:

- **Seudogota.** Es similar a la artritis gotosa aguda.
- **Artropatía crónica por pirofosfato.** Se asemeja a la artrosis.
- **Depósito poliarticular.** Se parece a la artritis reumatoide.
- **Depósito intervertebral.** Es similar a la espondilitis anquilosante.
- **Artropatía destructiva.** Se parece a la artropatía neuropática.

Artritis aguda (seudogota)

Da lugar a **episodios de monoartritis aguda de repetición** como la artritis gotosa aguda, pero a diferencia de lo que ocurre en esta, la pseudogota afecta sobre todo a **mujeres de edad avanzada**. La articulación que más frecuentemente resulta implicada es la rodilla, seguida del carpo, pero también suele afectar a hombros, tobillos, codos y pequeñas articulaciones de manos y pies.

El **diagnóstico** se establece mediante el estudio del líquido sinovial que muestra cristales romboidales con birrefringencia débilmente positiva, en un líquido de características inflamatorias (Figura 5.5). Puede acompañarse de febrícula o de fiebre. Se han descrito los mismos **desencadenantes** (hospitalización, intervenciones quirúrgicas) que en la gota.

El tratamiento es idéntico al de la artritis gotosa aguda. En caso de episodios muy frecuentes de pseudogota, el empleo de forma mantenida de dosis bajas de colchicina o AINE para evitar el desarrollo de estos episodios puede ser de utilidad. Este tratamiento disminuirá el número de ataques agudos, pero no se dispone de ningún fármaco para disminuir o deshacer el depósito de estos cristales. Como es lógico, los modificadores de la uricemia no tendrán ningún papel en esta enfermedad ► MIR 15-16, 142.

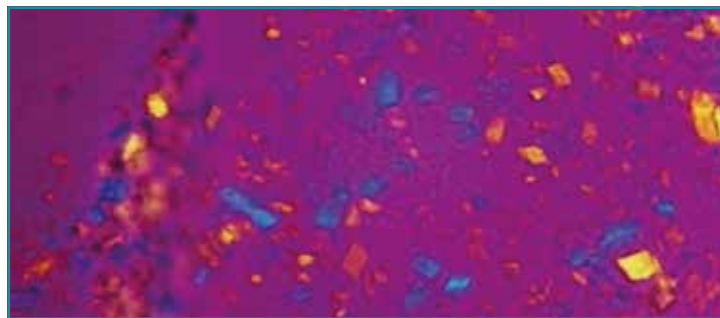


Figura 5.5. Cristales de pirofosfato en el microscopio polarizado. (Autor: N. Gómez Rodríguez. Fondo de imágenes de la Sociedad Española de Reumatología).

Artropatía crónica (artropatía por pirofosfato)

Se trata de un cuadro muy parecido a la **artrosis primaria**; es decir, un proceso escasamente inflamatorio, lentamente progresivo y fundamentalmente degenerativo. Incluso su radiología presenta muchos hallazgos comunes con este proceso como la disminución irregular del espacio articular, la esclerosis subcondral y los osteofitos.

A diferencia de la artrosis muestra una **distribución articular diferente**, en la que ambos procesos comparten la rodilla como una localización habitual, pero la artropatía por pirofosfato afecta a las articulaciones metacarpofalángicas (MCF), muñeca, codo, hombro y tobillo, localizaciones que son impropias de la artrosis primaria.



Radiológicamente se diferencian en que la artropatía por pirofosfato muestra depósitos densos puntiformes, lineales o ambos, a los que se denomina condrocalcinosis, y que se pueden apreciar en la rodilla, en el ligamento triangular del carpo o en la sínfisis del pubis, entre otros (Figura 5.6).

Recuerda

- La condrocalcinosis se aprecia característicamente en el ligamento triangular del carpo, la rodilla y la sínfisis del pubis. Otros cristales cálcicos como el oxalato pueden producir una imagen idéntica, pero mucho menos frecuente.

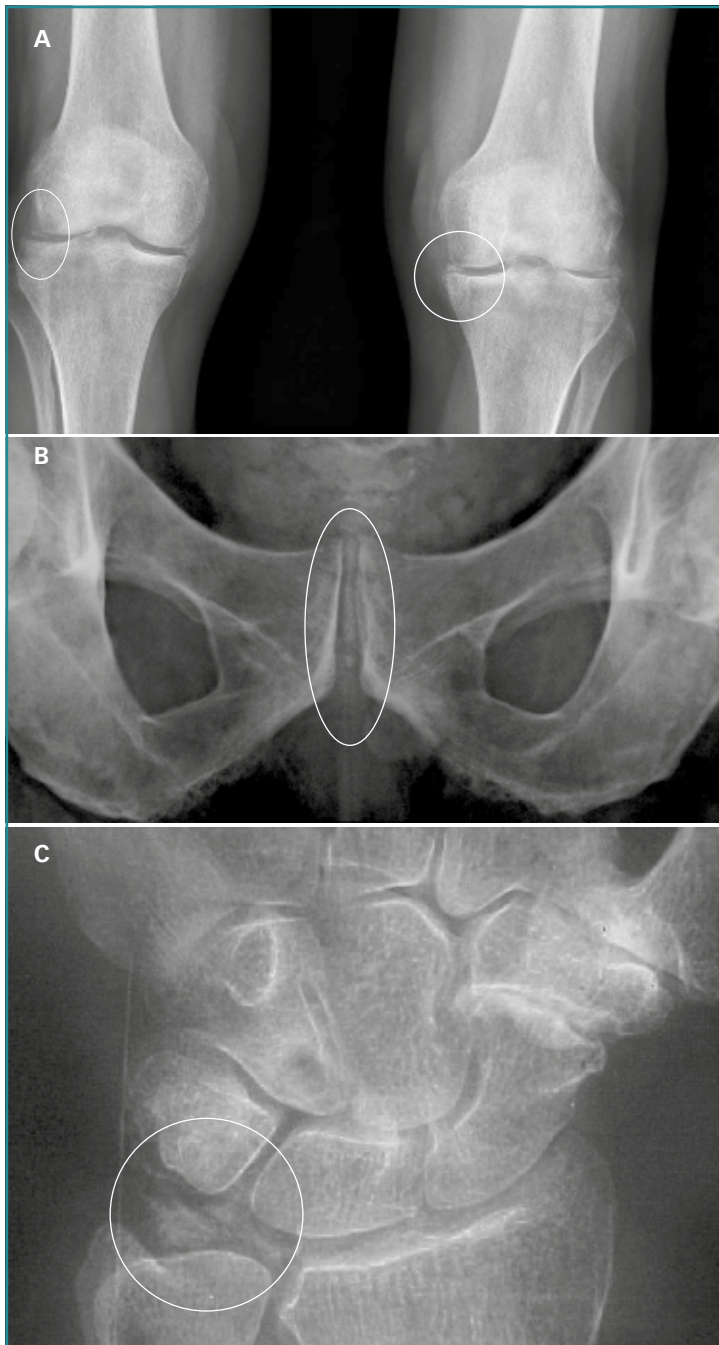


Figura 5.6. Condrocalcinosis radiológica en la interlínea de la articulación de la rodilla (A), sínfisis púbica (B) y carpo (C). (Autores: M. Martínez-Morillo, JM. Pego, P. Vela. Fondo de imágenes de la Sociedad Española de Reumatología).

Otras formas clínicas

Ocasionalmente, el depósito de pirofosfato se produce en las articulaciones metacarpofalángicas dando lugar a un cuadro de **poliartritis simétrica** de pequeñas articulaciones de manos, que remeda la artritis reumatoide. Esto ocurre también cuando esta artropatía se asocia a la hemocromatosis.

Otras veces, el depósito predomina en el **disco intervertebral** originando síntomas que pueden parecerse a los de la espondilitis anquilosante. Incluso están descritos procesos inducidos por el pirofosfato en los que se produce una intensa destrucción articular que puede parecerse a una artropatía neuropática.

Enfermedad por depósito de hidroxipatita cálcica

Patogenia

La hidroxipatita cálcica es el mineral principal del hueso y de los dientes. La mayoría de las calcificaciones de partes blandas del organismo son producidas por la hidroxipatita.

En la mayoría de los casos, como ocurre con el depósito de cristales de pirofosfato, el depósito es idiopático, pero existen una serie de enfermedades asociadas en las que el depósito está favorecido.

Algunas de estas enfermedades son:

- Conectivopatías:** lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis (especialmente infantil), esclerosis sistémica.
- Enfermedades metabólicas:** hiperparatiroidismo, insuficiencia renal crónica, hiperfosfatemia, intoxicación por vitamina D, síndrome de leche-alcalinos, hemodiálisis y diabetes *mellitus*.

Manifestaciones clínicas

Los depósitos articulares y periarticulares suelen ser asintomáticos, pero en ocasiones producen manifestaciones clínicas.

Las más frecuentes son:

- Periartritis calcificante.** El hombro es la localización más habitual. En la radiología suele observarse calcificación sobre la estructura afectada: bursa subacromiodeltoidea o tendones del manguito rotador. Cuando estos se inflaman, cursarán con dolor a la movilización de hombro (tendinitis o bursitis cálcica).
- Artritis aguda.** Es similar al cuadro de pseudogota descrito anteriormente. La localización habitual suele ser el hombro.
- Artropatía destructiva.** Afecta preferentemente al hombro ("**hombro de Milwaukee**"), pero puede afectar a la rodilla. Predomina en mujeres mayores de 60 años. Se caracteriza por la marcada destrucción articular con inestabilidad, debida a la degeneración del manguito de los rotadores. Se acompaña de derrame sinovial de características mecánicas y, en ocasiones, hemorrágico.
- Artrosis.** Se han identificado cristales en el líquido sinovial en aproximadamente un 50% de los pacientes con artrosis. Se desconoce si son un fenómeno primario que favorece su desarrollo o son secundarios a la degeneración del cartílago.

Diagnóstico

La radiología puede mostrar **calcificaciones intraarticulares** o periarticulares algo amorfas, con o sin cambios en el hueso vecino, como erosiones o destrucción (**Figura 5.7**).

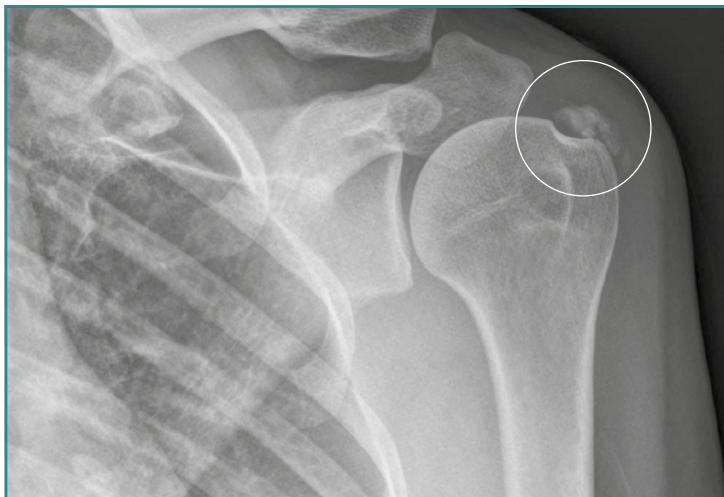


Figura 5.7. Tendinitis cálcica por hidroxipatita en hombro izquierdo.

El aspirado de líquido sinovial presenta un líquido con pocas células (menos de 1.000/mm³), **mecánico** en lugar de inflamatorio, que puede ser hemático.

El diagnóstico definitivo se basa en la identificación de los cristales en el líquido o en el tejido sinovial. Los cristales son muy pequeños (**no identificables en microscopía óptica**), no birrefringentes, y solamente pueden observarse con microscopía electrónica o con tinciones de calcio (púrpura con la tinción de Wright y de rojo brillante con alizarina roja).

Tratamiento

El episodio agudo se trata **igual que la gota aguda**. Puede ser necesaria la cirugía ortopédica reparadora en los casos con graves cambios destructivos.

Enfermedad por depósito de cristales de oxalato cálcico

Patogenia

El oxalato es un producto final del metabolismo del ácido ascórbico y de algunos aminoácidos. Se alcanzan concentraciones séricas de sobresaturación como consecuencia de una excreción renal disminuida y de otros factores, como ingesta elevada de vitamina C.

Aunque existe una forma de oxalosis primaria, enfermedad hereditaria infrecuente asociada a hiperoxalemia, nefrolitiasis, insuficiencia renal y muerte alrededor de los 20 años, la mayoría de los casos de oxalosis se asocia a **insuficiencia renal terminal** (oxalosis secundaria).

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Los agregados de oxalato cálcico pueden localizarse en el cartílago, la sinovial y los tejidos periarticulares, pudiendo producir artritis más o menos agresiva y periartritis. Se afectan con más frecuencia las articulaciones de **rodillas y manos**.

La radiografía puede mostrar **condrocalcinosis**, un rasgo común al depósito de pirofosfato y oxalato. Los derrames sinoviales inducidos por oxalato no suelen ser inflamatorios, sino **mecánicos**, como en la hidroxipatita. En el microscopio óptico lo más frecuente es que sean bipiramidales y con birrefringencia muy positiva.

Tratamiento

El tratamiento del episodio agudo es **igual al de la gota aguda**. Actualmente, se evitan los suplementos de vitamina C en los pacientes con insuficiencia renal. El incremento de la frecuencia de la hemodiálisis únicamente produce mejoría parcial.

En la **Tabla 5.3** se resume el contenido tratado sobre los distintos tipos de artritis por microcristales.



	URATO MONOSÓDICO	PIROFOSFATO CÁLCICO DIHIDRATADO	HIDROXIAPATITA	OXALATO CÁLCICO
Edad más frecuente	Varón a partir 5.ª década	Ancianos Si es menor de 50 años, hay que pensar en alteración metabólica o hereditaria	Ancianos	Oxalosis secundaria a insuficiencia renal terminal (IRT) en diálisis y vitamina C Oxalosis primaria en paciente menor de 20 años
Localización más frecuente	1.ª metatarsofalángica Rodilla Tobillo Tarso	Rodilla Muñeca Tobillo Carpo	Rodilla Hombro	Rodilla Manos
Presentación clínica	Artritis gotosa aguda	Asintomáticos Aguda: "pseudogota" Crónica: artropatía por pirofosfato Otras: poliartritis simétrica	Asintomática Artritis aguda Periartritis Hombro de Milwaukee	Sinovitis en paciente con insuficiencia renal terminal
Radiología	Erosiones "en sacabocados" Geodas	Condrocálcinosis	Calcificaciones amorfas	Condrocálcinosis
Diagnóstico	Microscopio Polarización 	Microscopio Polarización 	Microscopio electrónico Se tiñe de rojo con alizarina roja	Microscopio Polarización 
Forma del cristal	Aguja 	Romboidal 	Muy pequeños 	Bipiramidal 
Birrefringencia	Fuertemente negativa	Débil +	No tiene	Fuertemente positiva
Líquido sinovial	Inflamatorio	Inflamatorio (pseudogota) Mecánico (artropatía por microcristales)	Mecánico	Mecánico
Tratamiento agudo	Reposo y frío Antiinflamatorios ± colchicina Glucocorticoides intraarticulares si es necesario Si las anteriores no son posibles, glucocorticoides orales			

Tabla 5.3. Artritis por microcristales.

Casos clínicos

La hiperuricemia se define como ácido úrico en sangre superior a 7 mg/dL, y es muy raro que aparezca antes de la pubertad en los varones, y de la menopausia en las mujeres. Una causa común de hiperuricemia es:

- 1) Uso de diuréticos.
- 2) Administración de fármacos anticoagulantes.
- 3) Esteatorrea.
- 4) Ingesta excesiva de líquidos.

RC: 1

Una paciente de 66 años acude a su consulta por presentar dolor intenso y tumefacción en su rodilla derecha desde el día anterior, confirmándose la presencia de un derrame sinovial en la exploración. Una radiografía de la articulación podrá aportar datos útiles para el diagnóstico solamente si el paciente sufre:

- 1) Artritis séptica.
- 2) Espondiloartropatía.
- 3) Artritis por pirofosfato cálcico.
- 4) Ataque de gota.

RC: 3

Un varón de 36 años, con artritis de rodilla causada por microcristales de pirofosfato cálcico, presenta una analítica sanguínea con glucemia basal de 230 mg/dL (valor normal < de 90) y hepatomegalia. ¿Qué pruebas complementarias cree más específicas para valorar la presencia de alguna enfermedad asociada a su artropatía?

- 1) Determinación de hormonas tiroideas.
- 2) Radiología de manos y rodillas.
- 3) Determinación del índice de saturación de transferrina y ferritina.
- 4) Determinación de hormona paratiroidea.

RC: 3

Un hombre de 58 años, diagnosticado de artritis gotosa tofácea y litiasis ureteral por cálculos de ácido úrico no tratado previamente, consulta por monoartritis aguda de rodilla. El análisis del líquido sinovial obtenido por artrocentesis muestra abundantes microcristales de urato intraleucocitarios. El ácido úrico sérico es de 9,4 mg/dL (valor normal < 7 mg/dL) y la creatinina está en rango normal. ¿Cuál de las siguientes estrategias terapéuticas le parece más adecuada?

- 1) AINE o colchicina durante el episodio de artritis aguda, profilaxis de nuevos episodios de artritis con colchicina, 1 mg diario oral y dieta con restricción de purinas. Una vez resuelto el episodio agudo, administrar alopurinol, 300 mg diarios, como tratamiento hipouricemiante.
- 2) Colchicina oral, 3 mg diarios, hasta la resolución del episodio agudo de artritis; y dieta con restricción de purinas y fármacos uricosúricos, como benzobromarona (100 mg diarios), como tratamiento hipouricemiante.
- 3) AINE durante el episodio de artritis aguda, y colchicina oral, 1 mg diario, de forma ininterrumpida, como profilaxis de nuevos episodios de artritis.
- 4) Metilprednisolona intraarticular como tratamiento de la artritis aguda, y alopurinol, 300 mg diarios, como tratamiento hipouricemiante.

RC: 1

06

Infecciones
osteoarticulares

Orientación MIR

En este tema es fundamental sospechar y diagnosticar la monoartritis séptica mediante artrocentesis y evaluación de las características bioquímicas y microbiológicas del líquido sinovial. Además, es importante conocer como subtipo particular la artritis gonocócica, vírica y la osteomielitis vertebral.

Preguntas MIR

- MIR 19-20, 122
- MIR 18-19, 191; MIR 18-19, 193; MIR 18-19, 195
- MIR 17-18, 166
- MIR 16-17, 191
- MIR 15-16, 51; MIR 15-16, 136
- MIR 14-15, 120
- MIR 13-14, 228
- MIR 12-13, 100

Conceptos clave

- ⊙ La vía de infección más habitual en la artritis séptica y osteomielitis es la hematógena.
- ⊙ El germen más habitual en producir artritis séptica y osteomielitis es *S. aureus*. En niños lactantes hay que considerar también *S. agalactiae* y enterobacterias, y en poblaciones no vacunadas cobra gran importancia *H. influenzae*. En adultos sexualmente activos hay que considerar además gonococo. En inmunodeprimidos, con comorbilidades o ancianos, los bacilos gramnegativos son agentes patógenos muy importantes.
- ⊙ La prueba fundamental para confirmar una artritis séptica es el estudio microbiológico del líquido sinovial (Gram y cultivo). Tiene características infecciosas: > 50.000 células/mm³ de predominio neutrofílico y consumo de glucosa.
- ⊙ La artritis gonocócica suele mostrar, en su fase inicial, fiebre, tenosinovitis, artritis migratoria y papulopústulas acrales. El análisis del líquido suele ser poco aparente y los hemocultivos son positivos en un 40%. En una fase posterior evoluciona hacia artritis séptica. El diagnóstico se hará mediante combinación de las diversas técnicas y el cultivo de exudado uretral en medio de Thayer Martin. El tratamiento se basa en las cefalosporinas de 3.ª generación.
- ⊙ Deberán realizarse artrocentesis seriadas mientras exista derrame articular. Se planteará drenaje quirúrgico en caso de afectación de cadera o articulaciones no accesibles a artrocentesis, evolución desfavorable o cultivo positivo a los 5-7 días de tratamiento antibiótico correcto.
- ⊙ *S. epidermidis* y *S. aureus* son los gérmenes más implicados en la infección protésica. Se deberá retirar la prótesis salvo en infecciones precoces (< 3 meses) en que se intentará limpieza y preservación de la misma y tratamiento antibiótico prolongado.
- ⊙ Ante una poliartritis de corta data deberá sospecharse artritis vírica. En el VHB la artritis precede a la aparición de ictericia.
- ⊙ La artritis tuberculosa tiene un curso crónico. Puede presentarse en forma de monoartritis o espondilodiscitis. El cultivo en medio de Lowenstein es positivo en un 80% de los casos, pudiendo aumentar su sensibilidad con la biopsia de la sinovial.
- ⊙ La prueba de imagen más sensible para evaluación de osteomielitis y espondilodiscitis es la RMN. Para el diagnóstico es de elección la toma de biopsia ósea o la punción-aspiración de material.

6.1. Artritis séptica

Es un **proceso infeccioso de la articulación** secundario a la colonización por un microorganismo. Puede ser bacteriano, más frecuentemente piógeno, lo cual puede constituir una urgencia médica dada su tendencia a destruir la articulación, aunque también puede ser producido por bacterias de crecimiento lento, por virus o incluso por hongos.

■ Patogenia

La vía de infección más frecuente en cualquier edad es la hematógena, pues la vascularización de la membrana sinovial (los vasos no tienen además membrana basal) favorece la colonización en caso de bacteriemia. Menos habituales son la extensión desde una infección vecina (osteomielitis, bursitis), o por inoculación externa directa (infiltración intraarticular, fracturas abiertas, cirugía, etc.).

■ Etiología y factores predisponentes

El germen más frecuente en todos los grupos etarios, e independientemente de factores de riesgo, es *Staphylococcus aureus* (50-60% de los casos), con importancia creciente de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) en el contexto de infección nosocomial. El segundo microorganismo globalmente más importante es *Streptococcus* spp. ► **MIR 15-16, 51**.

En función de la **edad**:

- En niños lactantes menores de 1 año cobran especial importancia (aparte de *S. aureus*), estreptococos del grupo B (*agalactiae*) y las enterobacterias.
- Por debajo de 5 años predominan *S. aureus*, estreptococos de grupo A, *Kingella kingae* (miembro de la microbiota oral del niño) y, en caso de no haber sido vacunados, *H. influenzae*.
- En adultos, además de los consabidos *S. aureus* y estreptococos, se ha de considerar *Neisseria gonorrhoeae* pero con importancia decreciente en Europa.

S. epidermidis es el primer microorganismo en infecciones protésicas y segundo tras *S. aureus* asociadas a inoculación directa. En caso de fracturas abiertas es habitual la infección polimicrobiana y, si se asocian a mordeduras humanas, úlceras de decúbito o abscesos intraabdominales, es habitual la participación de anaerobios. Los arañazos o mordeduras de gato pueden producir artritis por *Pasteurella multocida*.

Los bacilos gramnegativos, incluyendo *Pseudomonas*, deben considerarse en situaciones debilitantes como ancianos o comorbilidades: diabetes, inmunodepresión, corticoterapia crónica, insuficiencia renal, artropatía previa, cirrosis, uso de antibioterapia previa y también en UDVP (**Tabla 6.1**).

■ Manifestaciones clínicas

Suele manifestarse como una **artritis monoarticular**. Afecta más frecuentemente a articulaciones de carga de miembros inferiores, siendo la rodilla la más afectada (> 50%) seguida de la cadera ► **MIR 13-14, 228**.

SITUACIÓN CLÍNICA	GERMEN
Lactantes < 1 año	<i>S. aureus</i> Enterobacterias Estreptococos grupo B
Niños de 1-5 años	<i>S. aureus</i> Estreptococos grupo A <i>Haemophilus influenzae</i> (no vacunados)
> 5 años sin inmunodepresión	<i>S. aureus</i> Estreptococos en global <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
UDVP Inmunodepresión o CTC crónica Comorbilidades: diabetes, hemodiálisis, AR	<i>S. aureus</i> Bacilos gramnegativos (incluye <i>Pseudomonas</i>) Estreptococos, <i>S. epidermidis</i>
Prótesis	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>
Inoculación directa	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>
Fracturas abiertas	Polimicrobiana
Mordeduras humanas Úlceras por decúbito Abscesos intraabdominales	Anaerobios
Arañazos o mordedura de gato	<i>Pasteurella multocida</i>
Poliartritis	Virus (parvovirus B19, enterovirus, VHB) <i>S. aureus</i> <i>Neisseria meningitidis</i> o <i>gonorrhoeae</i>
Artritis crónicas	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Brucella</i> <i>Borrelia burgdorferi</i>

Tabla 6.1. Etiología de la artritis séptica.

El síntoma principal es dolor, con signos inflamatorios de la articulación afecta, limitación de la movilidad y frecuente fiebre y malestar general.

En niños menores de 1 año la sintomatología más destacada es la **sepsis** más que la inflamación local. La artritis por gramnegativos puede ser más indolente y, por tanto, más difícil de diagnosticar.

Los pacientes UDVP presentan **artritis séptica** en el contexto de bacteriemia estafilocócica y es habitual la afectación de articulaciones axiales: vertebrales, esternoclaviculares y sacroilíacas.

La **afectación oligo o poliarticular** es más frecuente en pacientes con lesiones sinoviales previas como la artritis reumatoide u otras conectivopatías y en pacientes con sepsis.

Recordar

- En la artritis séptica la presentación más frecuente es monoarticular, localizada en rodilla.

■ Diagnóstico

El examen fundamental es el **estudio del líquido sinovial** ► **MIR 18-19, 195**, que es de características infecciosas: aspecto turbio o purulento, recuento celular habitualmente superior a 50.000 leucocitos/mm³, de predominio



polimorfonuclear y consumo de glucosa. El punto de corte de 50.000 células no permite, sin embargo, diferenciar entre artritis microcristalinas y sépticas pues las primeras pueden sobrepasar frecuentemente dicho umbral.

Por otro lado, si hay sospecha clínica de infección se instaurará tratamiento antibiótico independientemente del recuento celular, hasta que los cultivos sean negativos ► MIR 17-18, 166; MIR 16-17, 191; MIR 15-16, 136.

Para el diagnóstico etiológico debe realizarse una **tinción de Gram**, que es positiva en el 75% de las artritis por cocos grampositivos, pero en menos del 50% por bacilos gramnegativos. El cultivo del líquido es diagnóstico en más del 90% y permite, mediante el antibiograma, dirigir específicamente el tratamiento.

Se recomienda también la realización de **hemocultivos** pues tienen una rentabilidad en el proceso febril en torno al 40-50% en artritis no gonocócicas y son de especial importancia en el diagnóstico de artritis de localización axial, por la dificultad de tomar muestra de forma directa.

Aparte podrán realizarse **estudios serológicos** si se sospecha afectación por *Brucella*, *Borrelia*, *Treponema pallidum* o causa vírica e incluso cultivos de biopsia sinovial si se sospecha infección fúngica o por micobacterias.

Respecto a las **pruebas de imagen**:

- La radiología convencional no se utiliza para la evaluación inicial pues los cambios (osteoporosis, reacciones periólicas, erosiones) no aparecen hasta pasadas 2-4 semanas de evolución, pero puede ser útil para el seguimiento del proceso.
- La ecografía permite evaluar la presencia de líquido en articulaciones profundas de difícil acceso y guiar la artrocentesis.
- La TC y la RMN permiten, aparte de evaluación diagnóstica en articulaciones difíciles de explorar (sacroilíacas, coxofemorales, hombro, esternoclaviculares etc.), determinar la presencia de osteítis o abscesos y, en consecuencia, evaluar la necesidad de cirugía.
- Las técnicas isotópicas se utilizan menos por su menor especificidad, pero también tienen su utilidad en la infección protésica tardía y en articulaciones profundas y ayudan a realizar un diagnóstico precoz en las primeras 24-48 h, especialmente en diagnósticos dudosos.

Recuerda

- La presencia de un líquido sinovial de características infecciosas y el Gram, y cultivo de este, son fundamentales para el diagnóstico.

■ Tratamiento

Ante la sospecha de artritis séptica se debe **ingresar al paciente y el tratamiento** se debe iniciar **de forma inmediata** sin esperar a los resultados del análisis. Se basa en la administración de antibioterapia sistémica y el drenaje de la articulación infectada ► MIR 12-13, 100.

Cuando la articulación tiene un fácil acceso, como ocurre en la rodilla, el drenaje del material purulento se puede realizar diariamente mientras persista el derrame. En ocasiones es conveniente recurrir al drenaje quirúrgico, mediante artrotomía o artroscopia en los siguientes casos:

- Si la articulación no es accesible (cadera).
- Si la evolución clínica es desfavorable o cultivos persistentemente positivos al 2.º día de tratamiento o celularidad incrementada a los 5-7 días.
- Si existen complicaciones que dificultan su drenaje (material tabicado, absceso, prótesis).

Se recomienda inmovilizar la articulación en fase aguda e iniciar lo antes posible la movilización pasiva y no comenzar la carga en articulaciones que soportan peso hasta la desaparición de la inflamación.

Recuerda

- Ante la sospecha de artritis séptica debe iniciarse inmediatamente antibioterapia, aunque las características del líquido no sean del todo compatibles.

La elección del antibiótico se basa en el resultado de la tinción de Gram del líquido articular y, en su defecto, empírico según características del paciente. En estos casos suele iniciarse un tratamiento antiestafilocócico y antistreptocócico con cloxacilina y ceftriaxona (Tabla 6.2).

No está clara la duración del tratamiento antimicrobiano. En general, se acepta que las artritis gonocócicas sean tratadas durante 7-10 días, los estreptococos o *Haemophilus* durante 2-3 semanas, estafilococos durante 4 semanas y bacilos gramnegativos hasta 6 semanas. Se aconseja que al menos las 2 primeras semanas el tratamiento sea intravenoso.

La infección de una prótesis articular requiere, en general, la extracción de la misma, del cemento y del hueso necrótico. Sin embargo, si la infección es precoz (menos de 3 meses desde la implantación de la prótesis) y la articulación está estable, se puede realizar solo limpieza quirúrgica sin sustitución protésica y tratamiento antibiótico prolongado durante 6 semanas mínimo.

GRAM CON GÉRMESES	ANTIBIÓTICO
Cocos grampositivos	Cloxacilina ± gentamicina
Cocos grampositivos (sospecha de SARM)	Linezolid/daptomicina/vancomicina/dalbavancina/ceftazolidina (antiestafilocócico ampliado)
Cocos gramnegativos (gonococo)	Ceftriaxona/cefotaxima
Bacilos gramnegativos	Ceftriaxona/cefotaxima ± amikacina Valorar antiseudomónico si existe sospecha (vg: meropenem/ceftazidima, etc.)
GRAM SIN GÉRMESES O NO REALIZADO	ANTIBIÓTICO
No prótesis	Sin comorbilidad: cloxacilina + ceftriaxona/cefotaxima Comorbilidades: antiseudomónico + antiestafilocócico ampliado
Infección protésica aguda	Antiestafilocócico ampliado + antiseudomónico (= comorbilidades)
Infección protésica crónica	Levofloxacino/moxifloxacino/linezolid (alta liposolubilidad) + rifampicina

Tabla 6.2. Tratamiento de la artritis séptica.

6.2. Otras artritis infecciosas

Se engloban **distintos tipos de artritis infecciosas** que tienen una presentación clínica con **características propias**.

■ Artritis gonocócica

Se da en los jóvenes y adultos menores de 40 años siendo más habitual en mujeres, ya que la infección genitourinaria cursa asintomática más frecuentemente que en el varón y es más fácil que llegue a diseminarse sin diagnóstico. También en deficiencias inmunológicas relacionadas con el complemento (LES, déficit de C5-C9, terapia con eculizumab).

Se debe sospechar en pacientes con promiscuidad sexual o sospecha de infección de transmisión sexual en el último mes (aunque menos del 25% de los individuos con gonococemia presentan síntomas genitourinarios).

En el curso clínico se identifican **dos fases (Figura 6.1)**:

1. **Inicial (enfermedad gonocócica diseminada)**. Se caracteriza por la presencia de artritis migratoria o poliartralgias con tenosinovitis, fiebre y lesiones cutáneas (pápulas o pústulas en tronco o superficie de extensión de las extremidades) ► **MIR 14-15, 120**. En esta fase el líquido sinovial suele ser estéril, con bajo recuento leucocitario (10.000-20.000 células) y los hemocultivos positivos en un 40% de los casos.
2. Posteriormente, los síntomas evolucionan a una **verdadera artritis u oligoartritis séptica** sin lesiones cutáneas. En esta segunda fase los hemocultivos se negativizan y podría aislarse el gonococo en líquido sinovial, aun con una rentabilidad limitada del 40%.

En cualquiera de estas fases debe realizarse un cultivo de exudado uretral o cervical en medio de Thayer Martin.

Si la sospecha persiste y los test microbiológicos son negativos, la excelente respuesta al tratamiento con cefalosporinas de 3.ª generación permitiría asumir el diagnóstico.

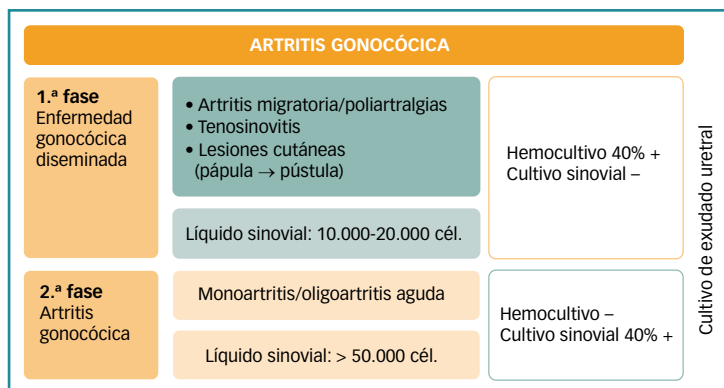


Figura 6.1. Curso clínico de la artritis gonocócica.

Recuerda

- Ante una sospecha de artritis gonocócica debe solicitarse hemocultivos y frotis de exudado genital.

■ Artritis vírica

Es la causa más frecuente de poliartritis aguda. La clínica es variable con poliartralgias, oligoartritis, poliartritis o artritis migratoria. Generalmente son autolimitadas. Se relaciona con una gran cantidad de virus: parvovirus B19, enterovirus (*coxsackie* y *echovirus*), adenovirus, virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV). Asimismo, es frecuente en el virus de la hepatitis B (VHB), suele anteceder la aparición de ictericia. También se relaciona con virus transmitidos por artrópodos como el dengue y el chikungunya.

Los síntomas previos de tipo gastrointestinal, exantemático o respiratorios y el contexto epidemiológico (contacto con niños, etc.) son los que darán la clave para sospecharla ► **MIR 18-19, 193**.

■ Tuberculosis ósea

Suponen el 10% de las manifestaciones extratorácicas. Se produce tras la reactivación de focos linfohematógenos latentes. Antes de la aparición de las lesiones radiológicas puede producirse dolor crónico durante semanas o meses, lo cual favorece el retraso diagnóstico.

De mayor a menor frecuencia es posible encontrar las siguientes formas clínicas:

- **Espondilitis tuberculosa o mal de Pott** (véase el manual de Enfermedades infecciosas). Es la más frecuente (la mitad de las manifestaciones óseas) y se produce habitualmente en las vértebras dorsales bajas o lumbares altas. Afecta la zona anterior del espacio intervertebral con extensión posterior y puede producir una verdadera masa abscesificada ("absceso frío") y llegar a ocasionar compresión medular.
- **Artritis tuberculosa**. Predominantemente monoarticular en el 90% y curso crónico, en articulaciones de carga como cadera o rodilla (**Figura 6.2**). El líquido sinovial contiene unas 20.000 células y el diagnóstico puede realizarse mediante cultivo en medio de Lowenstein (80% positivos), pero al ser un diagnóstico tardío se puede optimizar mediante biopsia (aprecia la presencia de granulomas) o mediante técnicas de amplificación del ADN (PCR). La tinción de Ziehl tiene baja rentabilidad (20% de los casos).

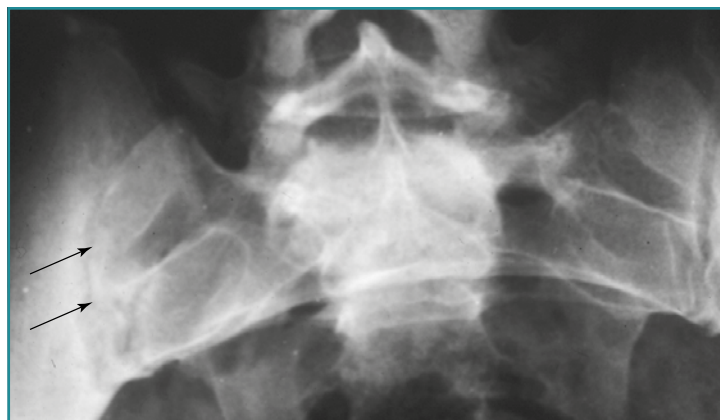


Figura 6.2. Sacroileítis tuberculosa. Radiografía simple de articulación sacroilíaca donde se aprecia edema óseo de ambas articulaciones (flechas negras).

- **Enfermedad de Poncet**. Es una poliartritis inflamatoria simétrica de grandes y pequeñas articulaciones en el contexto de tuberculosis visceral. Suele ser aséptica y se piensa que está producida por un mecanismo inmunológico.



Las micobacterias atípicas (*Mycobacterium kansasii*, *M. avium*, *M. marinum*, etc.) pueden producir una artritis granulomatosa crónica. Su localización más habitual son los dedos de las manos y se asocian generalmente a inmunodepresión y relacionadas con el agua dulce.

■ Brucelosis

Inicialmente esta enfermedad se comporta a menudo como un episodio agudo de fiebre, sudoración y artromialgias, en un ambiente epidemiológico compatible con relación con ganado.

La afectación musculoesquelética es la más habitual (40%) y los tipos más frecuentes son:

- **Espondilitis.** La más frecuente se ocasiona en pacientes mayores de 40 años y presenta mayor duración del cuadro. Suele localizarse a nivel lumbar y radiológicamente se caracteriza por estrechamiento del disco intervertebral, erosión de las carillas articulares adyacentes y desprendimiento del ángulo epifisario anterosuperior (signo de Pedro Pons).
- **Sacroileítis.** Con dolor de localización más baja que la anterior. Más frecuente en jóvenes.
- **Artritis periférica.** Suele localizarse en rodilla. Más frecuente en niños y jóvenes.

Muchas veces el diagnóstico se obtiene mediante pruebas serológicas (el rosa de bengala es el más utilizado precozmente). Idealmente debería realizarse cultivo de una muestra en medio automatizado: los hemocultivos obtienen su máxima rentabilidad entre los días 7 a 21 (son frecuentemente negativos la primera semana y en fase crónica). El cultivo *gold standard* continúa siendo el de médula ósea, especialmente en fase crónica ▶ MIR 18-19, 191.

El tratamiento se basa en la combinación de doxiciclina y rifampicina durante 8 semanas asociada a gentamicina o estreptomina las 2 primeras semanas.

■ Artritis por espiroquetas

La enfermedad de Lyme está producida por *Borrelia burgdorferi* transmitida por la garrapata *Ixodes*. En una primera fase se producen artromialgias acompañando al eritema migratorio y en fase tardía, meses después del comienzo de la clínica, se produce afectación articular en forma de monoartritis u oligoartritis de grandes articulaciones como la rodilla. En fase aguda el tratamiento es con doxiciclina y en fase crónica se pueden emplear cefalosporinas de 3.ª generación.

■ Artritis micótica

Cualquier micosis invasiva podría producir infecciones osteoarticulares, pero, con diferencia, la más frecuente es la *Candida*. Se ocasiona tras diseminación hematógena en situaciones especiales como inmunodepresión (neutropenia, corticoterapia crónica), catéteres vasculares centrales crónicos o usuarios de drogas por vía no parenteral (UDVP). En estos últimos es típica la producción de osteomielitis vertebral, sacroilíaca y otras articulaciones fibrocartilaginosas (esternoclavicular, etc.).

6.3. Osteomielitis

Es la infección de un hueso y suele implicar la presencia de un foco séptico intraóseo (secuestro).

■ Etiopatogenia

Se pueden diferenciar:

1. **Origen hematógeno** (las más habituales, normalmente monomicrobianas), que se localizan en los adultos más frecuentemente en vértebras (llamado osteomielitis vertebral o espondilodiscitis), sínfisis del pubis y articulaciones sacroilíacas y esternoclaviculares. En niños particularmente en metáfisis de huesos largos.
2. **Secundarias a un foco contiguo:** ya sean asociadas a enfermedad vascular y úlceras de decúbito, muy en relación con la diabetes (normalmente polimicrobianas); odontógenas, fracturas abiertas, tras heridas punzantes en pie etc.

Desde el punto de vista de los gérmenes implicados, es muy similar a la artritis séptica, siendo el *Staphylococcus aureus* el agente causal más importante. Los bacilos gramnegativos en pacientes de edad avanzada e inmunodebilitados están aumentando progresivamente, y en casos de compromiso crónico hay que sospechar la presencia de *Mycobacterium* o *Brucella*, como se ha visto previamente.

Desde el punto de vista de la extensión anatómica, se distinguen cuatro estadios (Figura 6.3):

- **Estadio I:** osteomielitis medular. Metástasis hematógena en la médula ósea.
- **Estadio II:** osteomielitis superficial. Invasión del periostio a partir de una infección contigua.
- **Estadio III:** secuestro del hueso cortical bien delimitado que no compromete la estabilidad del hueso.
- **Estadio IV:** osteomielitis difusa. Se extiende por la totalidad o gran parte de la sección del hueso comprometiendo su estabilidad.

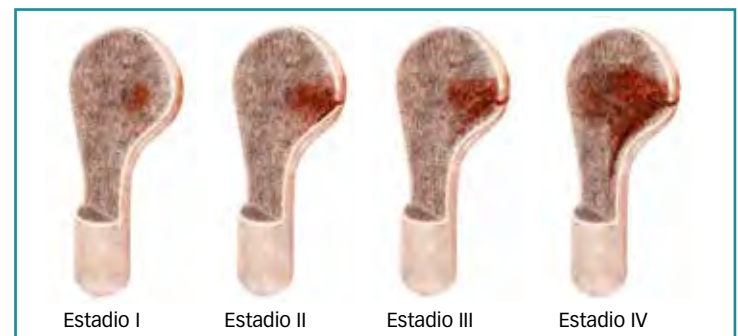


Figura 6.3. Estadios evolutivos de la osteomielitis.

■ Clínica

Se produce dolor de ritmo inflamatorio con hipersensibilidad a la palpación y contractura muscular, que antecede a la aparición de signos radiológicos, con fiebre y afectación del estado general.

En la espondilodiscitis se suele afectar la región subcondral anterior junto al disco vertebral y es posible el compromiso mielorradicar (Figura 6.4).

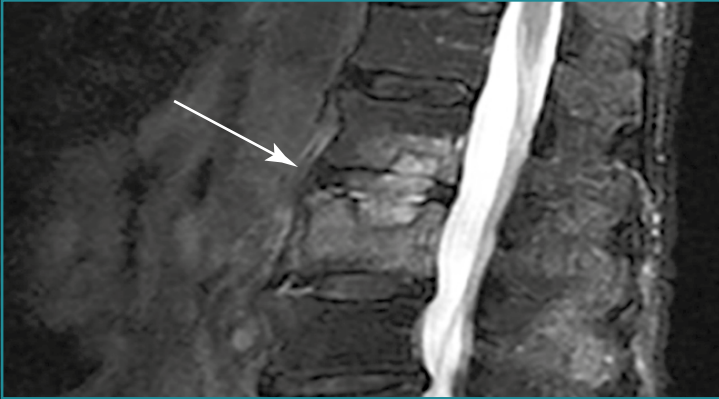


Figura 6.4. Espondilodiscitis. Se observan cambios de intensidad de señal a nivel de las vértebras L1-L2 con afectación del disco intervertebral. No hay compresión medular asociada.

Diagnóstico

La biopsia ósea o punción-aspiración y cultivo de la muestra son la prueba de elección. La TC es una buena prueba para valorar secuestro óseo, pero la prueba de imagen con mayor sensibilidad es la RMN, que también es capaz de valorar el compromiso medular en las espondilodiscitis **MIR 19-20, 122**.

Las técnicas de medicina nuclear (gammagrafía con Tc o Ga y la PET) son bastante sensibles de forma precoz, pero no pueden diferenciar entre infección o neoplasia. Analíticamente suelen presentar elevación de reactantes de fase aguda.

Casos clínicos

En relación con la artritis gonocócica, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

- 1) La infección gonocócica diseminada suele cursar con artritis, tenosinovitis y dermatitis.
- 2) La mayoría de los pacientes con enfermedad gonocócica diseminada tienen síntomas genitourinarios simultáneamente.
- 3) Las deficiencias de las proteínas de la secuencia final del complemento (C5-C9) confieren un riesgo elevado de presentar artritis gonocócica.
- 4) En pacientes con artritis gonocócica, la tasa de aislamiento en cultivo de *Neisseria gonorrhoeae* es mayor en localizaciones genitourinarias que en el líquido sinovial.

RC: 2

Una paciente diabética, de 46 años, acude a consulta por presentar dolor intenso, impotencia funcional y tumefacción de tobillo derecho desde el día anterior, con fiebre de 38,4 °C. La exploración confirma la presencia de un derrame. Determinaciones analíticas: 17.300 leucocitos, Hb 13,5 g/L, VSG 44 mm, proteína C reactiva 14 mg/dL (normal 11,2), glucemia 330 mg/dL, urea 34 mg/dL, creatinina 7 ng/dL, Na⁺ 138 y K⁺ 3,6. Indique cuál de las siguientes conductas es prioritaria:

- 1) Iniciar tratamiento antibiótico por vía general.
- 2) Cultivar el líquido sinovial.
- 3) Evacuar el derrame sinovial y hacer lavado articular.
- 4) Indicar artrotomía y drenaje articular.

RC: 2

Recomenda

- La RMN es la prueba de imagen de elección en una osteomielitis.

Tratamiento

En este caso la cirugía cobra un gran protagonismo salvo en las vertebrales, donde no suelen formarse secuestros óseos. Debe desbridarse el tejido necrótico en general, excepto en las osteomielitis estadio I (a menos que persista la fiebre a pesar de antibioterapia). También se indica cirugía cuando no es posible llegar al diagnóstico etiológico o cuando en caso de osteomielitis vertebral hay abscesos de gran tamaño, compromiso radicular rápidamente progresivo, deformidad cifoesciolítica o inestabilidad vertebral.

Respecto al tratamiento antimicrobiano, se utiliza en general pautas muy parecidas a las de la artritis séptica, con un tratamiento intravenoso inicial que, tras evolución favorable, puede desescalar a oral y con una duración prolongada: en torno a 4-6 semanas en las osteomielitis agudas y una duración no establecida que suele rondar entre 4 y 6 meses en las crónicas.

En caso de osteomielitis crónicas refractarias a tratamiento y, muy a menudo, en las secundarias a insuficiencia vascular, es necesario un tratamiento supresor crónico antibiótico o, incluso, la amputación.

Un varón de 27 años acude a urgencias por dolor y signos inflamatorios en la rodilla derecha. No presentaba fiebre y el resto de la exploración era normal. Se practicó una artrocentesis. El análisis del líquido articular mostró: 52.000 células, 80% polimorfonucleares, glucosa 27 mg/dL. En la tinción de Gram se observaron cocos gramnegativos. El tratamiento de elección inicial en este caso sería:

- 1) Ceftriaxona.
- 2) Cloxacilina.
- 3) Drenaje articular más cloxacilina.
- 4) Gentamicina.

RC: 1

Una enfermera de 30 años, que trabaja en un hospital, refiere artralgiás en rodillas, tobillos y muñecas desde una semana antes. Además, ha notado cierta hinchazón y enrojecimiento en una muñeca. El médico que le atendió le prescribió 6 g diarios de AAS. A los 5 días volvió porque se había puesto amarilla, pero refirió mejoría ostensible de sus dolores articulares. ¿Qué pruebas, de entre las siguientes, solicitaría a continuación?

- 1) Anticuerpos antinucleares.
- 2) Transaminasas (ALT y AST) y HBSAg.
- 3) Factor reumatoide.
- 4) Niveles de AAS en sangre.

RC: 2



Artrosis

Orientación MIR

Tema que en los últimos años ha cobrado importancia. Hay que recordar su clínica, la radiología (diferenciarla de la AR) y la actitud terapéutica. Es probable encontrar preguntas de este tema en el manual de Traumatología en el Tratamiento quirúrgico de la artrosis.

Preguntas MIR

- MIR 19-20, 138
- MIR 16-17, 32
- MIR 15-16, 140
- MIR 14-15, 114

Conceptos clave

- La clínica típica de la artrosis es el dolor de características mecánicas y la limitación funcional, asociando en ocasiones derrame articular siendo el líquido sinovial de aspecto mecánico (alta viscosidad, pocas células, glucosa normal y proteínas bajas).
- La analítica no mostrará alteraciones. Los reactantes de fase aguda, como la VSG o PCR son normales, a diferencia de los procesos inflamatorios.
- Las características radiológicas típicas son la disminución irregular del espacio articular, la esclerosis del hueso subcondral, los osteofitos y las geodas.
- El tratamiento se inicia con medidas físicas y analgésicos como paracetamol. El tratamiento quirúrgico se reserva para casos refractarios con importante afectación funcional.

7.1. Definición

La artrosis es la **enfermedad articular con mayor prevalencia en la población adulta** y con una incidencia que **aumenta con la edad**.

Se calcula que más del 70% de la población mayor de 50 años tiene signos radiológicos de artrosis, siendo la artrosis de rodilla la principal causa de discapacidad crónica en ancianos.

La enfermedad es más frecuente en las mujeres, quienes tienen el doble de riesgo de padecer artrosis, especialmente a partir de los 50 años. En cuanto a la distribución articular, la artrosis en manos y rodillas es más frecuente en mujeres, mientras que la artrosis de cadera no muestra un claro predominio sexual.

Entre los **factores etiológicos** destaca la edad que constituye el mayor factor de riesgo, le siguen el sexo femenino, la obesidad (que supone el principal factor de riesgo modificable habiéndose relacionado con la artrosis de rodilla y de manos, y de forma menos consistente con la artrosis de cadera), los traumatismos y las deformidades (entre otras, el mal alineamiento articular), las cargas y el uso repetido de la articulación. Asimismo, existe un componente genético que tiene distinta influencia en función de las diferentes formas, siendo la artrosis de manos en mujeres la que presenta mayor componente genético.

7.2. Clasificación

La artrosis se clasifica según estos parámetros:

- Históricamente se ha clasificado en **primaria o idiopática**, que es la forma más frecuente en la que no existe ningún factor predisponente identificable. Y **secundaria**, que es indistinguible de la idiopática, pero con una causa subyacente.

Las principales causas de la **artrosis secundaria** son: metabólicas (artritis por cristales tales como PPCD o hidroxipatita, acromegalia, hemocromatosis, ocronosis, enfermedad de Wilson, hiperparatiroidismo), traumáticas (traumatismos previos, fracturas intraarticulares, cirugías previas), anatómicas (trastornos del alineamiento, asimetrías, malformaciones congénitas, displasias epifisarias, displasia de cadera), inflamatorias (artropatías inflamatorias, historia de artritis séptica), mecánicas o locales (artropatía de Charcot, osteonecrosis avascular, enfermedad de Paget).

- Asimismo, la artrosis puede clasificarse en función de la **distribución**. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las rodillas (compartimento medial, lateral y femororrotuliano), caderas, manos (interfalángicas, trapeziometacarpiana), columna cervical y lumbar, y pies (primera metatarsofalángicas). Si bien no existe acuerdo unánime, se suele definir artrosis generalizada como la presencia de artrosis en columna vertebral o manos, y en al menos otras dos localizaciones articulares.

7.3. Anatomía patológica

A nivel **macroscópico**, se observa una reducción del espacio articular por adelgazamiento del cartílago, una reacción hipertrófica en el hueso subcondral (esclerosis) con formación de hueso (osteofitos) en los márgenes articulares y una inflamación de la membrana sinovial.

A nivel **histológico**, en primer lugar, se produce el edema de la matriz extracelular y el cartílago pierde su aspecto homogéneo. Hay zonas con pérdida de condrocitos y otras que presentan focos de proliferación. En la segunda fase se forman fisuras en la matriz extracelular que pueden llegar a alcanzar el hueso subcondral. Finalmente, se produce la erosión por desintegración del cartílago con exposición de hueso subcondral. Asimismo, se produce una respuesta inflamatoria en la sinovial caracterizada por un infiltrado linfoplasmocitario y macrofágico (de menor intensidad y con distribución más focal que en artritis reumatoide), y por la sobreexpresión de mediadores proinflamatorios. Esta fase se caracteriza, además, por la esclerosis subcondral.

Los tejidos blandos, ligamentos, meniscos, también se afectan en la artrosis, presentando daños a nivel de la matriz extracelular y pérdida celular.

7.4. Manifestaciones clínicas

Los síntomas característicos son el dolor articular, la rigidez y la disminución o pérdida de movilidad y función. Las manifestaciones se instauran de forma insidiosa durante meses o años. El dolor es el síntoma cardinal, es de carácter mecánico, empeorando con el uso y mejorando con el reposo, si bien en fases avanzadas el dolor puede ser continuo. La rigidez articular es de breve duración (menos de 30 min), a diferencia de los procesos inflamatorios, donde suele ser más prolongada (> 1 h) ► **MIR 14-15, 114**.

La exploración física de la articulación con artrosis típicamente muestra dolor a la palpación, tumefacción ósea (llegando a presentar deformidades articulares en fases avanzadas) y limitación del rango de movilidad. La crepitación a la palpación o movilización es característica y pueden existir episodios de derrame articular que no se acompaña de signos inflamatorios, siendo el líquido de carácter mecánico ► **MIR 16-17, 32**.

Las formas clínicas más frecuentes son las siguientes:

- **Artrosis de manos.** Afecta sobre todo a mujeres de edad media tras la menopausia, con asociación familiar. Suele tener distribución simétrica afectando principalmente a interfalángicas distales, proximales y trapeziometacarpiana.

Se distingue la forma nodal y erosiva. La **forma nodal** se caracteriza por la presencia de nódulos de Heberden (a nivel de IFD) y de Bouchard (a nivel IFP) (**Figura 7.1**). Generalmente, una vez aparece la deformidad ósea el dolor puede atenuarse. La forma erosiva es poco frecuente y más agresiva, que generalmente se da en mujeres de más edad, caracterizada por episodios de inflamación articular, sobre todo a nivel de las articulaciones interfalángicas, y presenta erosiones a nivel radiográfico (lo que obliga al diagnóstico diferencial con la artritis reumatoide).

La afectación de la trapeziometacarpiana, rizartritis, suele asociarse a la aparición de nódulos de Heberden. Da a la mano un aspecto cuadrado, y cursa con dolor y limitación para coger objetos entre el índice y el pulgar.

- **Artrosis coxofemoral** (**Figura 7.2**). Es una de las formas de artrosis más incapacitante, junto con la de rodilla. La clínica característica es dolor inguinal, que en ocasiones se irradia hacia las nalgas o a la zona proximal de los muslos, y se vuelve intenso con la marcha y mejora con el reposo. La impotencia funcional se traduce en cojera o dificultad para sentarse o levantarse de una silla.

En la exploración física, el movimiento más precozmente afectado es la rotación interna. Posteriormente, afecta a la extensión, la rotación externa, la abducción y la flexión.



Figura 7.1. Nódulos de Heberden (H) y Bouchard (B).

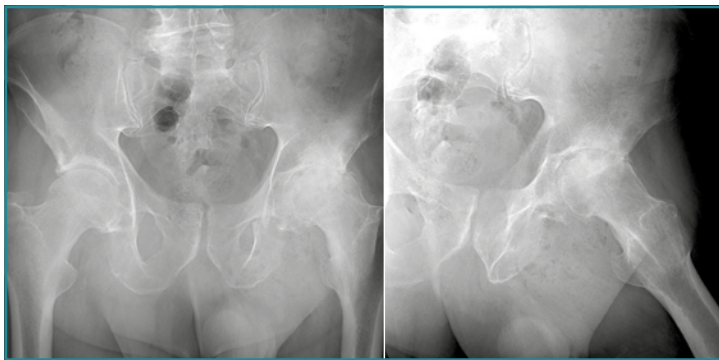


Figura 7.2. Coxartrosis izquierda.

- **Artrosis de rodilla (Figura 7.3).** Es la causa más frecuente de discapacidad de miembros inferiores en adultos mayores de 50 años. Generalmente es bilateral, estando más afectado uno de los lados. La afectación más frecuente es el compartimento femorotibial medial y/o el femororrotuliano. Si se afecta el compartimento femorotibial, el dolor se localiza en la interlínea articular y se produce sobre todo en la marcha. Si se afecta el compartimento femororrotuliano, el dolor se localiza en la cara anterior de la rodilla, acentuándose en los movimientos como al subir y bajar escaleras. Los pacientes refieren además sensación de inestabilidad articular. Durante la evolución se producen deformidades y alteraciones del alineamiento, más frecuentemente lo que se conoce como *genu varo*.



Figura 7.3. Artrosis de rodilla.

- **Artrosis vertebral.** La artrosis de la columna puede aparecer a dos niveles: en los discos intervertebrales y a nivel de las facetas posteriores o articulaciones interapofisarias. Las regiones más frecuentemente afectadas son la columna cervical y lumbar, por ser las de mayor movilidad. En caso de afectación cervical, cursa con dolor cervical pudiendo producirse cuadros de cervicobraquialgia o mielopatía, los segmentos más afectados son C5-C6 y C6-C7. En caso de afectación de columna lumbar, cursará con dolor lumbar que puede irradiarse a extremidades inferiores en caso de compresión radicular. La espondilosis lumbar es un hallazgo muy frecuente en pacientes mayores, sobre todo en los espacios L4-L5 y L5-S1.

7.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la artrosis es en la mayoría de las ocasiones un diagnóstico clínico.

La **radiografía**, sin embargo, permite valorar la gravedad de la enfermedad, la progresión y las posibles complicaciones.

Los hallazgos característicos de la artrosis son **MIR 15-16, 140**:

- Pinzamiento asimétrico del espacio articular.
- Esclerosis subcondral.
- Osteofitos.
- Quistes óseos o geodas en el hueso subcondral.

En fases avanzadas se puede observar deformidad, subluxación y cuerpos libres intraarticulares.

La graduación radiológica de la artrosis más empleada (Kellgren-Lawrence) gradúa de 1 a 4 los estadios radiológicos, basándose principalmente en la presencia de osteofitos dando escaso valor a la disminución del espacio articular. Un grado 2 se considera diagnóstico de artrosis. Se debe tener en cuenta que existe una disociación entre las alteraciones radiológicas y las manifestaciones clínicas **MIR 14-15, 114**.

En la artrosis primaria, los **exámenes de laboratorio** son normales:

- Hemograma y bioquímica elemental normal.
- VSG y otros reactantes de fase aguda normales.
- Ausencia de FR y ANA.
- Líquido sinovial de carácter mecánico.

7.6. Tratamiento

Actualmente no se dispone de ningún tratamiento modificador de la enfermedad en el caso de la artrosis, por lo que el objetivo del tratamiento es disminuir el dolor y mantener la función articular.

- **Tratamiento no farmacológico.** En primer lugar, se debe explicar al paciente la naturaleza de la enfermedad. Se debe insistir en la reducción de la carga articular, esto incluye la pérdida de peso sobre todo en pacientes obesos, y el empleo de bastones o muletas. Además, se debe recomendar terapia física, sobre todo con ejercicio aeróbico de bajo impacto (natación, bicicleta, caminar, taichí...) y ejercicios isométricos que favorezcan el desarrollo de la musculatura próxima a la articulación. Se puede plantear el uso de ortesis como rodilleras o muñequeras, y el uso de calzado adecuado. La aplicación de calor o frío puede ser útil en el alivio del dolor.

- **Tratamiento farmacológico.** El tratamiento inicial se basa en el uso de analgésicos como el paracetamol. En casos de falta de respuesta al paracetamol o cuando hay signos de inflamación, se utilizan los AINE. También se emplean los tratamientos tópicos, tales como AINE o capsaicina tópicos, como alternativa en pacientes que no toleren AINE o en aquellos en que esté contraindicado o de forma conjunta con los fármacos orales.

En aquellos casos en que no haya control sintomático con paracetamol o AINE, o en aquellos en que esté contraindicado su uso, se pueden emplear inyecciones intraarticulares de corticoides (preferiblemente cuando los síntomas se localizan en una o dos articulaciones). El empleo de fármacos considerados "condroprotectores", tales como glucosamina, o condroitín sulfato son de uso controvertido, pudiendo producir una mejoría sintomática de acuerdo con algunos estudios.

En pacientes refractarios a los tratamientos anteriores, pueden plantearse inyecciones intraarticulares con ácido hialurónico (sobre todo, ha sido estudiado en artrosis de rodilla), ciclos cortos de tratamiento con analgésicos

opiáceos débiles y, en casos de episodios recurrentes de inflamación, tratamiento profiláctico con colchicina. ► **MIR 19-20, 138**.

- **Tratamiento quirúrgico.** Incluye principalmente osteotomías correctoras (principalmente pacientes menores de 65 años cuando hay alteraciones de la alineación) y prótesis articulares, indicadas en casos de dolor refractario y/o trastorno funcional grave de la articulación. Las más empleadas son las de rodilla y cadera. Se suele recomendar en pacientes mayores de 65 años.

Recordar

- Las localizaciones más frecuentemente afectadas son la rodilla, cadera y manos.
- No se dispone de tratamiento modificador de la enfermedad, por lo que el objetivo es controlar el dolor y mantener la función articular.

Casos clínicos

¿Cuál de los siguientes hallazgos radiográficos NO es característico de la artrosis?

- 1) Disminución asimétrica del espacio articular.
- 2) Geodas subcondrales.
- 3) Formación de hueso.
- 4) Osteopenia yuxtaarticular (osteopenia en banda).

RC: 4

¿En cuál de las siguientes localizaciones NO es frecuente la artrosis?

- 1) Rodilla.
- 2) Cadera.
- 3) Codo.
- 4) Interfalángicas proximales.

RC: 3

Mujer de 70 años, hipertensa, que acude por gonalgia izquierda de perfil mecánico de 6 meses de evolución, que limita la deambulación. Niega traumatismo previo. Niega bloqueos ni inestabilidad articular. A la exploración física se evidencia deformidad ósea con limitación del rango de movilidad, crujido articular y dolor a la palpación de la interlínea articular. ¿Cuál sería su sospecha diagnóstica?

- 1) Gonartrosis.
- 2) Rotura de menisco interno.
- 3) Condromalacia.
- 4) Endinopatía rotuliana.

RC: 1



Vasculitis

Orientación MIR

Este tema se pregunta mucho en forma de casos clínicos, sobre todo la arteritis de células gigantes y las vasculitis necrotizantes sistémicas. Deben evitarse las descripciones extensas y centrarse en los aspectos que permiten diferenciar las diversas entidades.

Preguntas MIR

- ▷ MIR 23-24, 80; MIR 23-24, 179; MIR 23-24, 204
- ▷ MIR 21-22, 9; MIR 21-22, 181; MIR 21-22, 184
- ▷ MIR 20-21, 122; MIR 20-21, 139; MIR 20-21, 183
- ▷ MIR 19-20, 25; MIR 19-20, 124; MIR 19-20, 161-NF
- ▷ MIR 18-19, 32; MIR 18-19, 39-AP; MIR 18-19, 196
- ▷ MIR 17-18, 22; MIR 17-18, 172
- ▷ MIR 16-17, 192-DM; MIR 16-17, 197
- ▷ MIR 15-16, 139; MIR 15-16, 144
- ▷ MIR 14-15, 229
- ▷ MIR 13-14, 157
- ▷ MIR 12-13, 106; MIR 12-13, 164

Conceptos clave

- ⊙ Las vasculitis necrotizantes sistémicas se presentan como síndrome constitucional (astenia, anorexia y pérdida de peso) con afectación multisistémica (renal, cutánea y musculoesquelética). Todas ellas (especialmente la granulomatosis con poliangéitis) se tratan con ciclofosfamida y corticoides en dosis altas. El tratamiento suele ser prolongado.
- ⊙ La presencia de púrpura palpable o mononeuritis múltiple debe hacer pensar en vasculitis. En general, las vasculitis se diagnostican mediante biopsia, aunque en algunos casos, como la vasculitis del intestino o de vasos de gran calibre, se utiliza la arteriografía u otras pruebas de imagen.
- ⊙ Los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos pueden mostrar patrón perinuclear (p-ANCA) cuando el antígeno al que se dirigen es la mieloperoxidasa. Se encuentran en la micro-PAN, granulomatosis eosinofílica con poliangéitis y procesos distintos a las vasculitis. Cuando muestran un patrón citoplasmático (c-ANCA), el antígeno es la proteinasa-3 y son típicos de la granulomatosis con poliangéitis.
- ⊙ La PAN y la microPAN son vasculitis necrotizantes; la arteritis de células gigantes y de Takayasu son principalmente granulomatosas, mientras que la granulomatosis eosinofílica con poliangéitis y la granulomatosis con poliangéitis son necrotizantes y granulomatosas (aunque predomina esta última).
- ⊙ La PAN se relaciona característicamente con el VHB, y en mucha menor medida con el VHC (es más típica su asociación con crioglobulinemia). No afecta al pulmón y esto la diferencia del resto de vasculitis necrotizantes sistémicas. No afecta a capilares y vénulas, ya que es una vasculitis de mediano calibre.
- ⊙ La micro-PAN inflama capilares y vénulas, y afecta sobre todo al pulmón. Más del 50% de los pacientes presenta ANCA, la mayor parte de ellos p-ANCA, y una pequeña proporción c-ANCA.
- ⊙ La granulomatosis eosinofílica con poliangéitis se caracteriza por el antecedente de alergia, clínica de asma y eosinofilia en sangre periférica.
- ⊙ La granulomatosis con poliangéitis combina la afectación de la vía respiratoria superior (sinusitis crónica), pulmonar (nódulos cavitados) y glomerulonefritis. Se asocia estrechamente a los c-ANCA.
- ⊙ La arteritis de células gigantes afecta a personas ancianas. Presentan cefalea, pérdidas de visión, dolor facial y síntomas de polimialgia reumática. Tienen VSG y PCR muy elevadas, anemia y elevación de la fosfatasa alcalina. La manifestación más grave es la ocular, pudiendo dar lugar a una neuritis óptica isquémica. Se debe tratar precozmente con glucocorticoides en dosis altas para evitar el desarrollo de ceguera por dicha complicación.
- ⊙ La arteritis de Takayasu afecta a ramas de la aorta, y da lugar a síntomas isquémicos del SNC en mujeres jóvenes, en las que suele apreciarse ausencia de pulso radial y soplo de insuficiencia aórtica.
- ⊙ En la enfermedad de Behçet debe haber úlceras orales. La manifestación más grave es la uveítis posterior.
- ⊙ La crioglobulinemia mixta se asocia casi siempre a la infección por el virus de la hepatitis C. Su manifestación más común es la púrpura en miembros inferiores.
- ⊙ La vasculitis IgA afecta sobre todo a niños que presentan púrpura palpable en miembros inferiores, artromialgias y dolor abdominal tipo cólico. La afectación renal no suele ser grave.

8.1. Definición

El término *vasculitis* engloba un grupo de enfermedades cuyo denominador común es la **inflamación de la pared vascular**. La localización de la inflamación en vasos de diverso calibre y el tropismo por uno u otro órgano dan lugar a enfermedades de variada expresión clínica y diferente gravedad.

8.2. Clasificación

Aunque existen varias clasificaciones, la más aceptada es la que ordena las vasculitis **en función del calibre del vaso afectado**. Según esta clasificación las vasculitis se dividen en: **gran, mediano y pequeño vaso**. Se consideran vasos grandes la aorta y sus ramas; vasos medianos, las principales arterias y venas viscerales y sus ramas iniciales; y vasos pequeños, las arterias, arteriolas, capilares y vénulas intraparenquimatosas (**Figura 8.1**).

Otra clasificación útil es la que divide algunas de las vasculitis **según los hallazgos histológicos** (**Tabla 8.1**) ► **MIR 18-19, 39-AP**.

GRANULOMATOSAS	NECROTIZANTES	GRANULOMATOSAS Y NECROTIZANTES
Arteritis de la temporal (Horton, células gigantes)	PAN	Granulomatosis con poliangéitis (GPA) Wegener
Arteritis de Takayasu	PAM	Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (GEPA) Churg-Strauss

Tabla 8.1. Clasificación de las vasculitis según hallazgos histológicos.

8.3. Patogenia

Aunque su conocimiento es incompleto, se asume que en la patogenia de las vasculitis intervienen diversos **mecanismos inmunopatogénicos**:

- El **endotelio vascular** interviene como regulador de la inmunidad, y existe una relación directa entre la expresión de moléculas de adhesión y la vasculitis.
- El **depósito de inmunocomplejos** en la pared vascular activaría los factores del complemento y desencadenaría una reacción inflamatoria: vasculitis de mediano vaso y vasculitis de pequeño vaso ANCA negativas.
- La presencia de anticuerpos dirigidos frente al citoplasma de los neutrófilos (**ANCA**) es un hallazgo frecuente en algunas vasculitis: vasculitis de pequeño vaso ANCA positivas.

- La **hipersensibilidad retardada e inmunidad celular** también podrían estar implicadas como responsables de los granulomas que aparecen en algunas formas de vasculitis: vasculitis de gran vaso y granulomatosis con poliangéitis y eosinofílica.
- Cada vez hay más información de la importancia del **patrón genético** en el desarrollo de las vasculitis.

8.4. Diagnóstico

El diagnóstico de las vasculitis generalmente se realiza mediante una clínica compatible y una confirmación **histológica**. La rentabilidad será mayor cuando se obtenga la muestra de un **órgano clínicamente afectado**. Sin embargo, en algunos cuadros, el diagnóstico es clínico (Behçet, Kawasaki) o por **técnicas de imagen** (Takayasu). La vasculitis de Kawasaki se detalla en el manual de Pediatría; el resto de las vasculitis se desarrollan en este tema.

Por sus similitudes clínicas se engloban como **vasculitis necrotizantes sistémicas**: la panarteritis nodosa clásica (PAN), la poliangéitis microscópica, la granulomatosis con poliangéitis (GPA) y la granulomatosis eosinofílica con Poliangéitis (GEPA). Las vasculitis necrotizantes sistémicas muestran una clínica abigarrada donde coexiste un síndrome constitucional con astenia, anorexia, febrícula y pérdida de peso junto con afectación multisistémica. Es importante recordar que la PAN es la única de las 4 que es de mediano vaso y ANCA negativa.

8.5. Tratamiento

En todas las **vasculitis necrotizantes sistémicas** el tratamiento se divide en una fase inicial de inducción de la remisión y una fase de **mantenimiento**. En la fase de inducción se administran **corticoides en dosis altas** (1 mg/kg/día habitualmente durante al menos el primer mes), que se disminuirán progresivamente. Se suele añadir al tratamiento inmunosupresor si hay afectación de órganos vitales o gravedad clínica, lo que es frecuente.

Para las vasculitis asociadas a ANCA (PAM, GPA y GEPA) se prefiere utilizar rituximab como inmunosupresor, tanto para inducir a la remisión como para el tratamiento de mantenimiento. Como alternativa para inducir a la remisión se puede usar la ciclofosfamida. El efecto adverso más frecuente del rituximab es la hipogammaglobulinemia y, por ende, el aumento del riesgo de infección, por lo que se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulinas antes de su infusión. La plasmáferesis se puede considerar en algunos casos, especialmente en aquellos en los que haya afectación renal grave. Además de los glucocorticoides, el avacopan (inhibidor del

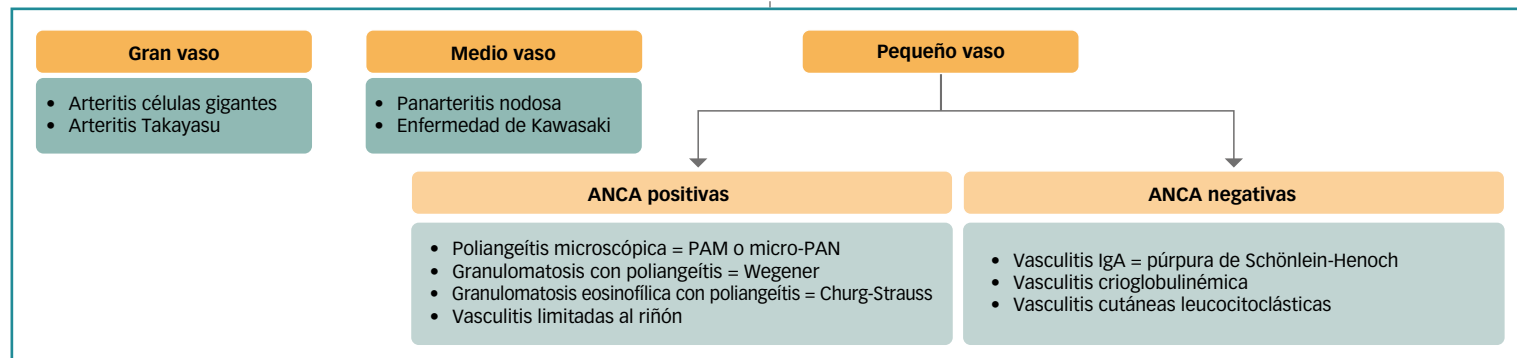


Figura 8.1. Clasificación de las vasculitis según el tamaño del vaso.



complemento) se puede usar como tratamiento adyuvante en la GPA y la PAM como ahorrador de glucocorticoides.

Para la PAN clásica se utiliza la ciclofosfamida con inmunosupresor de elección.

Recomenda

- Para las vasculitis ANCA rituximab (anti-CD20).
- Para la PAN clásica: ciclofosfamida.
- Para las vasculitis de gran vaso: tocilizumab (inhibidor IL-6).

La dosis de ciclofosfamida debe disminuirse en caso de que se produzca leucopenia, de forma que deben mantenerse cifras de leucocitos superiores a 3.000 y más de 1.500 neutrófilos. La ciclofosfamida en la fase de inducción se puede administrar por vía oral o **intravenosa**. La administración de ciclofosfamida en bolos **intravenosos** permite alcanzar una dosis acumulada inferior y **minimizar los efectos secundarios** a largo plazo.

Los principales efectos secundarios de la ciclofosfamida son pancitopenia, mielodisplasia, aumento de la incidencia de infecciones, cistitis hemorrágica, cáncer vesical o toxicidad gonadal. Por este motivo, el tratamiento de mantenimiento se suele llevar a cabo con otro inmunosupresor de perfil más seguro, como metotrexato, azatioprina o micofenolato de mofetilo.

En las vasculitis de gran vaso, el tratamiento se basa en el uso de corticoides a dosis elevadas (1 mg/kg/día). Las nuevas guías de tratamiento para la arteritis de células gigantes recomiendan asociar Tocilizumab a los glucocorticoides desde el inicio. Como alternativa, se puede usar metotrexato como ahorrador de corticoides.

Recomenda

- El principal efecto secundario de la ciclofosfamida es la leucopenia. Cuando esta aparezca, se disminuirá la dosis o se ampliará la frecuencia de administración.
- Púrpura palpable, mononeuritis múltiple o fenómenos isquémicos inexplicados deben plantear siempre el diagnóstico de vasculitis necrotizante.

8.6. Panarteritis nodosa

■ Patogenia

Se caracteriza por la inflamación necrotizante de las arterias de **mediano calibre**: hasta las arteriolas, respetando capilares y vénulas. La lesión característica es el infiltrado de PMN y la **necrosis fibrinoide**, que no es exclusiva de esta vasculitis. Todos estos cambios condicionan disminución de la luz vascular y, por tanto, isquemia del territorio irrigado por dichos vasos. Es característico de la PAN la **ausencia de granulomas y eosinófilos**, y la formación de **microaneurismas** apreciables en la arteriografía. Todas estas lesiones aparecen de forma **parcheada** y predominantemente en las zonas de **bifurcación** de las arteriolas.

■ Manifestaciones clínicas

En el caso de la PAN las manifestaciones clínicas más frecuentes son:

- La **afectación renal** se produce en el 70% de los pacientes, y se debe a la isquemia glomerular (sin glomerulonefritis), lo que provoca un deterioro progresivo de la función renal e hipertensión arterial. La proteinuria no suele alcanzar el rango nefrótico.
- Los **síntomas musculoesqueléticos** son habituales (50-60%), pero muy inespecíficos: artralgias, artritis y mialgias.
- La **afectación cutánea** aparece en el 50% de los pacientes (**Figura 8.2**). La púrpura palpable (que no desaparece con la vitropresión) es la lesión cutánea más típica de las vasculitis. No obstante, también pueden aparecer otras lesiones cutáneas: nódulos, *livedo reticularis* o gangrena digital, entre otras.



Figura 8.2. Lesiones cutáneas vasculíticas en la panarteritis nodosa.

- El **sistema nervioso periférico** (SNP) resulta afectado en la mitad de los casos, y de forma característica en forma de una mononeuritis múltiple: afectación de troncos nerviosos no contiguos que se produce de forma secuencial y asimétrica.
- Los **síntomas digestivos** se deben a la isquemia de los órganos abdominales y, por tanto, se trata habitualmente de dolor abdominal difuso sugestivo de *angor* intestinal, aunque también es posible encontrar síntomas debidos a la afectación de un órgano de forma aislada (colecistitis alitiásica, hepatitis, apendicitis...).
- La participación del **corazón y del sistema nervioso central** (SNC) es menos frecuente.
- La afectación del **aparato genitourinario** en forma de dolor testicular, aunque es poco frecuente es característico.
- La **afectación pulmonar es excepcional** en la PAN clásica, de forma que su presencia debe hacer replantear el diagnóstico hacia las otras 3 vasculitis necrotizantes sistémicas, que presentan manifestaciones parecidas, pero en las que la afectación pulmonar es habitual (poliangeítis microscópica, granulomatosis con poliangeítis o granulomatosis eosinofílica con poliangeítis).
- La enfermedad se asocia a otros procesos como hepatitis B (30%), hepatitis C (5%) y, ocasionalmente, a la tricoleucemia.

Diagnóstico

Los hallazgos analíticos son **inespecíficos**. Se puede encontrar elevación de la VSG y la PCR, leucocitosis, anemia de trastornos crónicos y alteraciones propias de la afectación de diferentes órganos (CPK en la participación muscular, transaminasas en la hepática, etc.). Se considera una vasculitis **ANCA negativa**, dato que permite diferenciarla del resto de vasculitis necrotizantes sistémicas, que suelen ser positivas para ANCA

► MIR 23-24, 204.

El diagnóstico de certeza se realiza con la **biopsia** que, preferiblemente, debe tomarse de un órgano afectado. La **arteriografía** puede resultar muy útil por la presencia de microaneurismas, cuando el territorio afectado sea de difícil acceso, como sucede con las arterias abdominales o en las renales.

Tratamiento

El tratamiento de inducción se basa en **corticoides en dosis altas** (1 mg/kg/día), que se disminuirán progresivamente, asociado a un inmunosupresor, **ciclofosfamida**, si hay afectación de órganos vitales o gravedad clínica, lo que es frecuente. El tratamiento de mantenimiento se realizará con glucocorticoides a dosis bajas asociando tratamiento inmunosupresor como metotrexato, azatioprina o micofenolato de mofetilo. En los casos asociados a la hepatitis B, hay que tratar tanto la infección como la vasculitis.

8.7. Vasculitis de pequeño vaso ANCA positivas

Las vasculitis de pequeño vaso ANCA positivas (**Figura 8.3**) incluyen: la poliangeítis microscópica, la granulomatosis con poliangeítis y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis.

Los **ANCA** son anticuerpos dirigidos contra determinadas proteínas presentes en el citoplasma de los neutrófilos (**Tabla 8.2**).

En función del patrón que adopte en la inmunofluorescencia indirecta, se habla de:

- p-ANCA (patrón perinuclear), cuyo antígeno es la mieloperoxidasa.
- c-ANCA (patrón citoplasmático), cuyo antígeno es la proteinasa 3.

ANCA	
(p-ANCA) perinuclear: elastasa, MPX	(c-ANCA) citoplasmático: proteínasa-3
Micro-PAN Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis Granulomatosis con poliangeítis Otros: colitis ulcerosa, Crohn, hepatitis autoinmunitarias, LES, lupus inducido, polimiositis, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondiloartritis	Sensible y específico para granulomatosis con poliangeítis (90%) También puede aparecer en: • Micro-PAN • Policondritis recidivante • Algunas glomerulonefritis

Tabla 8.2. Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA).

Se puede encontrar p-ANCA en varias vasculitis u otras enfermedades. Sin embargo, la presencia de c-ANCA es muy específica (95%) y sensible (88%) de la granulomatosis con poliangeítis.

Poliangeítis microscópica

La poliangeítis microscópica (micro-PAN) (**Figura 8.3A**) tiene unas características histológicas y clínicas similares a la PAN, pero se afectan predominantemente los vasos de pequeño calibre, en especial capilares y vénulas.

Las principales **diferencias con la PAN** son:

- En la patogenia **no hay depósito de inmunocomplejos**.
- **No aparecen microaneurismas**. A diferencia de las otras vasculitis ANCA positivas, **no forma granulomas**.
- La afectación pulmonar (**capilaritis pulmonar**) es habitual, mientras que resultaba excepcional en la PAN. La complicación más grave es la hemorragia alveolar ► MIR 14-15, 229.
- La **afectación renal** se produce **en forma de glomerulonefritis**, que es idéntica a la que se produce en la granulomatosis con poliangeítis. Es frecuente la glomerulonefritis rápidamente progresiva.
- La **asociación con la hepatitis B** es **más débil**.

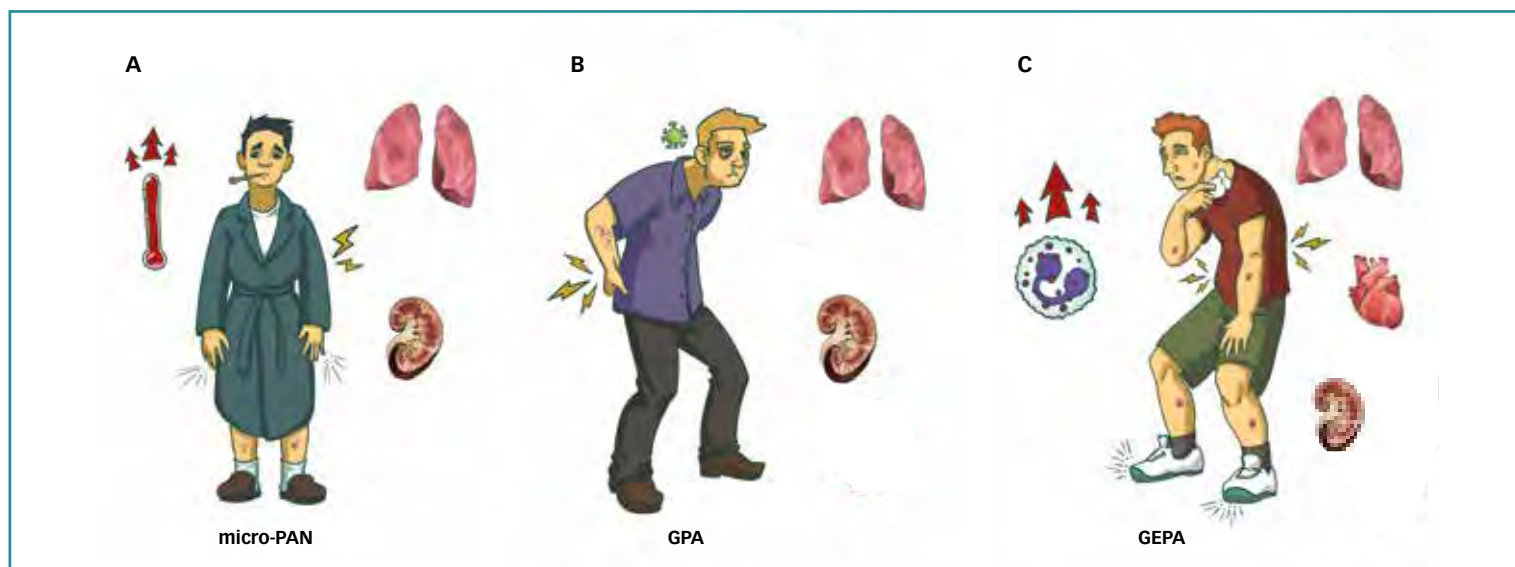


Figura 8.3. Vasculitis de pequeño vaso ANCA positivas: (A) poliangeítis microscópica (micro-PAN), (B) granulomatosis con poliangeítis (GPA) y (C) granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA).



- Más de la mitad de los pacientes presentan ANCA; predominantemente con patrón perinuclear (**p-ANCA**). Es la vasculitis en la que se encuentra p-ANCA positivo con mayor frecuencia. En escasas ocasiones puede ser c-ANCA positiva.

Recorda

- La PAN es la única de las necrotizantes sistémicas que es de mediano vaso, ANCA negativa y no afecta al pulmón.

En cuanto al tratamiento, como se ha comentado, la inducción se realiza con corticoides a dosis altas e inmunosupresores, de primera elección el rituximab. Como alternativa se puede usar la ciclofosfamida. Para la fase de mantenimiento, se utilizarán tanto el rituximab como otros inmunosupresores (azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetilo).

La plasmaféresis se puede considerar en algunos casos, especialmente en aquellos en los que haya afectación renal grave.

■ Granulomatosis con poliangéitis (granulomatosis de Wegener)

Patogenia

En la granulomatosis con poliangéitis (GPA) (**Figura 8.3B**) se afectan predominantemente vasos de pequeño calibre, especialmente **capilares y vénulas**, en los que la lesión más característica es la presencia de **granulomas**.

La diferencia entre la micro-PAN y la granulomatosis con poliangéitis es que, en la primera, no hay granulomas.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la GPA son las siguientes:

- El órgano más frecuente (95%) y más precozmente afectado es la **vía respiratoria superior**, donde el tejido inflamatorio que ocupa los senos paranasales da lugar a una secreción hemorrágica o purulenta. El carácter localmente agresivo de este tejido puede destruir el tabique nasal y dar lugar a una nariz en "silla de montar" u obstruir la trompa de Eustaquio, y provocar una otitis media. Asimismo, puede aparecer estenosis traqueal subglótica.
- El **pulmón** también se afecta de forma precoz y frecuente (85%). Aunque la afectación pulmonar puede ser muy variada (pleuritis, infiltrados alveolares, hemorragia, etc.), la manifestación característica son los infiltrados pulmonares cavitados, bilaterales y no migratorios.
- La **glomerulonefritis** no suele estar presente en el momento del diagnóstico, pero aparece en el 75% de los pacientes a lo largo de la enfermedad. Se trata de una glomerulonefritis focal y segmentaria que, sin tratamiento, puede transformarse en una forma rápidamente progresiva

► MIR 21-22, 181.

Además de esta tríada clásica, suelen presentarse síntomas inespecíficos (astenia, anorexia, pérdida de peso...), afectación ocular (dacriocistitis, epiescleritis, esclerouveítis granulomatosa o proptosis), manifestaciones musculoesqueléticas, cutáneas (púrpura) o neurológicas como la mononeuritis múltiple.

Diagnóstico

Los datos analíticos son inespecíficos: aumento de la VSG, leucocitosis, anemia, trombocitosis e hipergammaglobulinemia. Sin embargo, la determinación analítica de más trascendencia es la presencia de **ANCA**

► MIR 19-20, 25.

Los **c-ANCA** son muy específicos (95%) y sensibles (88%) en la granulomatosis con poliangéitis. Es controvertida la relación que pueda guardar la concentración de c-ANCA con la actividad de la enfermedad, así que la **toma de decisiones se debe basar en la clínica** ► MIR 15-16, 144. Además, pese a la estrecha relación que existe entre la enfermedad de Wegener y los c-ANCA, estos se pueden encontrar ocasionalmente en otras situaciones como algunas glomerulonefritis, ciertos casos de poliangéitis microscópica o la policondritis recidivante.

Por otro lado, el título de c-ANCA, a pesar de su especificidad, no debe sustituir a la **documentación histológica** en el diagnóstico de la granulomatosis con poliangéitis. El órgano más rentable para documentar histológicamente la enfermedad es el pulmón, ya que es en donde se encuentra la expresión anatomopatológica más completa, con **vasculitis y granulomas**. La biopsia de la vía respiratoria superior puede mostrar granulomas sin vasculitis, y en el riñón se encontrará una glomerulonefritis sin granulomas.

Recorda

- La afectación otorrinolaringológica, pulmonar y la presencia de c-ANCA son muy sugestivas de granulomatosis con poliangéitis.

Tratamiento

La granulomatosis con poliangéitis, al igual que las otras vasculitis ANCA se tratará con glucocorticoides a dosis altas e inmunosupresores (preferencia del rituximab sobre la ciclofosfamida) para inducir a la remisión. Para la fase de mantenimiento, se utilizarán tanto el rituximab como otros inmunosupresores (azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetilo).

La plasmaféresis se puede considerar en algunos casos, especialmente en aquellos en los que haya afectación renal grave. Es una enfermedad con tendencia a la cronicidad y las recidivas ► MIR 19-20, 161-NF; MIR 18-19, 196.

■ Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (enfermedad de Churg-Strauss)

Al igual que las demás vasculitis necrotizantes sistémicas la granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (GPEA) es muy poco habitual. Los rasgos que la definen son (**Figura 8.3C**) ► MIR 17-18, 172:

- Es característico el antecedente de algún tipo de **alergia** (rinitis o sinusitis) hasta en el 60% de los casos.
- También es característica la presencia de **eosinofilia en sangre periférica** (mayor de 1.000 eosinófilos/mL).

- El órgano más frecuentemente afectado es el pulmón, en el que aparecen **infiltrados bilaterales migratorios no cavitados**, y clínicamente da lugar a episodios de broncoespasmo grave (Figura 8.4).

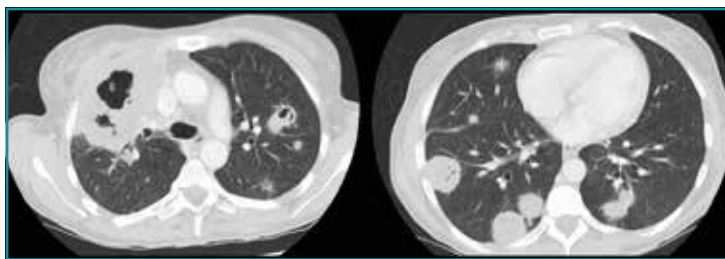


Figura 8.4. Granulomatosis con poliangeítis. TC de tórax con infiltrados pulmonares cavitados bilaterales. (Autora: I. Casafont Solé. Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol).

- La **púrpura** puede estar presente y es indistinguible de la del resto de vasculitis.
- La segunda afección más frecuente es la **mononeuritis múltiple**, que puede aparecer hasta en el 60-70% de los casos.
- La afectación renal es similar a la de la **granulomatosis con poliangeítis o la poliangeítis microscópica**, en forma de glomerulonefritis, pero es menos frecuente y grave.
- La histología muestra afectación de vasos de pequeño calibre como capilares y vénulas. Presentan un infiltrado de PMN y necrosis fibrinoide, junto con **granulomas y eosinófilos**.
- Algo menos de la mitad de los pacientes presentan ANCA con patrón perinuclear (**p-ANCA**).

Recuerda

- Típicamente se manifiesta como un asma resistente al tratamiento y eosinofilia.

En cuanto al tratamiento de inducción se realiza con corticoides a dosis altas y rituximab (como alternativa ciclofosfamida). La terapia de mantenimiento se realizará con rituximab o con inmunosupresores de menor toxicidad (azatioprina, metotrexato) en caso de que se haya usado ciclofosfamida. De todas las vasculitis necrotizantes, esta es la que puede presentarse con manifestaciones clínicas de menor intensidad. En caso de que no haya afectación orgánica grave, el tratamiento puede ser manejado sin inmunosupresor. El mepolizumab (inhibidor de la IL-5), se recomienda para inducir la remisión en pacientes con GEPA recidivante o refractaria o bien que amenace la vida por afectación de órganos vitales (asociado en este último caso a glucocorticoides e inmunosupresor).

8.8. Vasculitis de vaso grande

■ Arteritis de células gigantes (arteritis de la temporal)

La arteritis de células gigantes también se denomina **arteritis de la temporal o enfermedad de Horton**. Compromete vasos de mediano y gran calibre, afectando a las ramas aórticas, con predilección por las ramas de la carótida, en especial la arteria temporal (Figura 8.5A).

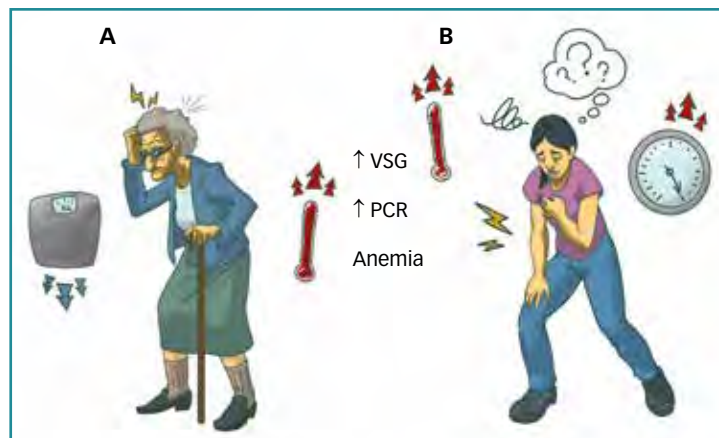


Figura 8.5. Vasculitis de vaso grande. (A) Arteritis de células gigantes; (B) Arteritis de Takayasu.

Es mucho más común que las vasculitis necrotizantes sistémicas. Es casi exclusiva de pacientes con edad superior a los 55 años y mayoritariamente mujeres caucásicas, siendo excepcional en la raza afroamericana. Se han descrito casos de agregación familiar asociados con el HLA-DR4.

Manifestaciones clínicas

La edad media de comienzo de los síntomas se sitúa en torno a los 70 años

► **MIR 19-20, 124**. Los síntomas pueden comenzar tanto de forma brusca como insidiosa. Como en todas las vasculitis, es común que aparezcan **síntomas inespecíficos**, como pérdida de peso, astenia, anorexia, artralgias, febrícula y malestar general.

Los **síntomas más específicos** son:

- Cefalea** (65%) durante las últimas semanas, no habitual en el paciente y refractaria a los analgésicos habituales. En ocasiones se aprecian signos inflamatorios sobre el cuero cabelludo, como **engrosamiento de la arteria afectada, nódulos subcutáneos o ausencia de pulso temporal**. Asimismo, es habitual que la palpación superficial del cuero cabelludo sobre la zona desencadene dolor.
- La manifestación más grave es la **ocular** (25-50%), que se produce por oclusión de diferentes arterias oculares u orbitarias, dando lugar a episodios de pérdida de visión transitoria (*amaurosis fugax*). La importancia radica en que esta oclusión puede hacerse permanente, desarrollándose una **neuritis óptica isquémica**, con la ceguera consiguiente, que se puede prevenir con el tratamiento precoz.
- Otro síntoma es la **claudicación mandibular**, que se manifiesta como dolor al masticar o en la lengua.

Sin embargo, aunque éstos son los síntomas más habituales, el proceso tiene una naturaleza sistémica, de forma que pueden encontrarse alteraciones en otros territorios vasculares en forma de **accidente cerebrovascular, sordera o aortitis similar a la arteritis de Takayasu**. En ocasiones, su clínica es más inespecífica y se presenta como un síndrome tóxico o una fiebre sin foco a estudio. En estos casos una PET-TC puede revelar aortitis e inflamación de sus ramas, entre ellas la temporal.

Por otro lado, el 50% de los casos se asocian a polimialgia reumática. La **polimialgia reumática** es un cuadro clínico exclusivo de pacientes por encima de 50 años caracterizado por dolor y rigidez de cintura escapular y pelviana por periartrosis de hombros y caderas, sin afectación muscular

► **MIR 21-22, 184**.



Suele tener un comienzo progresivo, en el que los síntomas de dolor, rigidez e impotencia funcional van aumentando de intensidad hasta hacerse muy invalidantes. Los pacientes aquejan dificultad para elevar los brazos o para incorporarse desde la sedestación, por dolor (impotencia funcional), no por pérdida de fuerza.

Es una enfermedad frecuente, NO es una vasculitis, y en la mayoría de las ocasiones NO se asocia a arteritis de la temporal; sin embargo, el 50% de pacientes con arteritis de la temporal la sufren. La polimialgia reumática por sí sola suele elevar reactantes de fase aguda (VSG y PCR) y presentar anemia de trastornos crónicos, pero nunca elevará enzimas musculares (CK), ya que no es una miositis, sino una periartritis. Uno de los hallazgos más recientes en esta enfermedad es la detección de bursitis y tenosinovitis de hombros y caderas mediante ecografía. Dada la ausencia de marcadores específicos, el **diagnóstico será clínico**, apoyado por elevación de PCR y/o VSG, descartando otras enfermedades que pueden producir un cuadro clínico parecido y apoyándose en la detección de bursitis o sinovitis por ecografía. El tratamiento de elección es la administración de dosis medias de **corticoides (15 mg/día)** con bajada progresiva de la dosis. La respuesta a los corticoides, al igual que en la arteritis de células gigantes, es espectacular y apoya el diagnóstico, pero son frecuentes las recidivas con la bajada de la dosis de corticoides ► MIR 17-18, 22.

Recuerda

- La mitad de los pacientes con arteritis de células gigantes presenta síntomas de polimialgia reumática.

Diagnóstico

La **VSG y la PCR están elevadas**, y además permiten monitorizar la eficacia del tratamiento junto con la clínica. La anemia es también un hallazgo frecuente; se trata de una **anemia de trastornos crónicos**, que responde al tratamiento de la enfermedad ► MIR 15-16, 139. Son frecuentes las alteraciones de la **fosfatasa alcalina** (70%).

El diagnóstico de arteritis de la temporal se debe sospechar ante el cuadro clínico compatible, pero el diagnóstico definitivo se debe realizar por **biopsia de la arteria afectada**, habitualmente la temporal. Esta se debe llevar a cabo lo antes posible, ya que el tratamiento con corticoides puede enmascarar algunos de los hallazgos histológicos.

En los casos en los que existe **afectación ocular**, se **iniciarán los glucocorticoides** antes de la realización de la biopsia, ya que el objetivo primordial no es solo la mejoría sintomática, sino prevenir las complicaciones oculares que pueden conducir a la ceguera. Pero posteriormente se hará la biopsia. **Si no existe afectación ocular, se puede realizar antes la biopsia**, pero el tratamiento debe instaurarse precozmente, sin esperar al resultado de esta última, que puede tardar días.

Recuerda

- La polimialgia reumática se trata con corticoides a dosis medias. Sin embargo, en los casos en los que se asocia a arteritis de la temporal se requieren dosis altas para prevenir la pérdida de visión.

La afectación patológica de la arteria temporal es **parcheada**, por lo que es preciso obtener una muestra amplia de tejido, a pesar de lo cual la biopsia normal no excluye definitivamente el diagnóstico. Histológicamente, se produce una inflamación de arterias de mediano y gran calibre, caracterizada por un infiltrado de células mononucleares. Es frecuente la presencia de granulomas y células gigantes. Existe, asimismo, proliferación de la íntima y disrupción de la lámina elástica.

En aquellos casos en que la histología no haya resultado concluyente (tratamiento previo, falsos negativos por afectación parcheada...). la **respuesta espectacular al tratamiento con glucocorticoides** puede confirmar el diagnóstico.

Otro método que puede contribuir al diagnóstico es la **ecografía de las arterias temporales**, que puede mostrar hallazgos muy sugestivos como el halo hipoeicoico (**Figura 8.6**) alrededor de la arteria afectada o el engrosamiento de la pared con disminución del flujo. Hay autores que proponen que la presencia de halo bilateral podría sustituir a la biopsia.

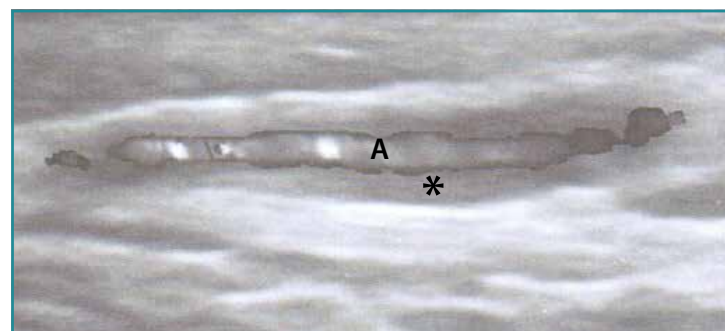


Figura 8.6. Halo (*) hipoeicoico en una ecografía de arteritis temporal (A). La PET-TC es otra técnica de imagen útil para el estudio de pacientes con sospecha de arteritis de células gigantes, sobre todo en aquellos con biopsia negativa y/o sospecha de afectación extracraneal (presente en 50-70% de los pacientes ► MIR 21-22, 9).

Tratamiento

El tratamiento es con corticoides, preferentemente asociado a tocilizumab (o metotrexato). La dosis de glucocorticoides empleada es de **1 mg/kg/día** durante las primeras semanas, pero cuando existe afectación ocular se suelen realizar inicialmente tres bolos de 1 gramo (1.000 mg) de metilprednisolona 3 días seguidos para posteriormente continuar con el mg/kg/día ► MIR 16-17, 197. Posteriormente, se realiza un descenso gradual y progresivo de la dosis de corticoides. Para monitorizar la respuesta al tratamiento son útiles la situación clínica del paciente, la VSG y PCR. Suele ser preciso mantener la medicación durante un período prolongado, a menudo superior a 1 año. ► MIR 20-21, 122; MIR 13-14, 157; MIR 12-13, 106.

Es importante tener en cuenta que todos los pacientes con arteritis de células gigantes son pacientes mayores de 50 años. El tratamiento con corticoides se mantendrá durante un largo período de tiempo, y esto resulta osteopenizante, por lo que es imprescindible realizar **profilaxis para prevenir la osteoporosis**. Dicha profilaxis se realizará con aportes de calcio y vitamina D (si por dieta no resulta suficiente) junto con bifosfonatos. La profilaxis para la osteoporosis se efectuará independientemente de los resultados de la densitometría. Por todo ello, el tratamiento inicial de un paciente con arteritis de células gigantes se realizará con:

Corticoides mg/kg/día ± tocilizumab + calcio y vitamina D + bifosfonatos

Conviene recordar que el tratamiento de la **polimialgia reumática** sin síntomas de arteritis se debe realizar con corticoides, pero en este caso solo son precisas dosis medias (15 mg/día), ya que esta entidad no es en sí misma una vasculitis y no existe el riesgo de complicaciones oculares, que son las que justifican las dosis elevadas.

■ Arteritis de Takayasu

Se trata de una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a la **aorta** y a sus **ramas principales**, produciendo fundamentalmente síntomas isquémicos y lesiones aneurismáticas. Suele afectar a mujeres menores de 40 años. Es poco frecuente, siendo más común en Oriente y Sudamérica, y se ha descrito una relación con diferentes antígenos de histocompatibilidad (Figura 8.5B y Figura 8.7).

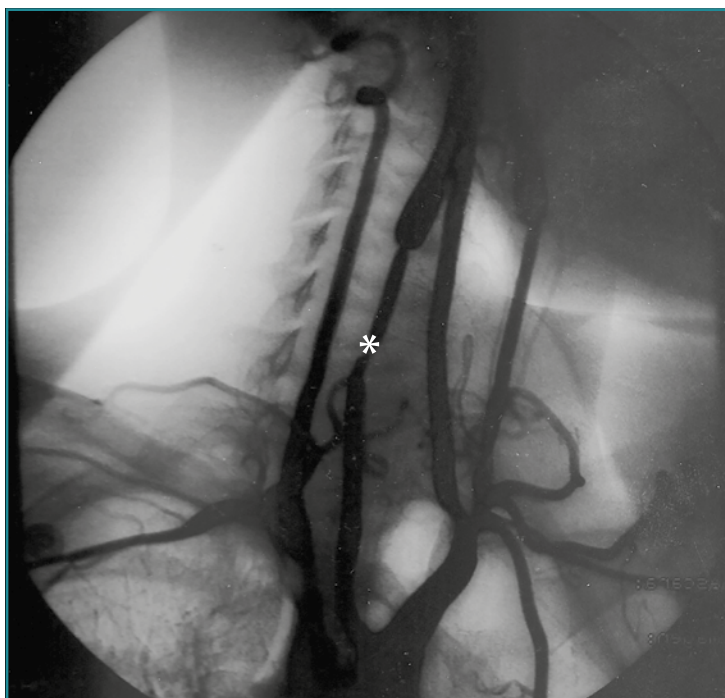


Figura 8.7. Arteritis de Takayasu con estenosis en troncos supraaórticos (*).

Manifestaciones clínicas

En la fase inicial se pueden apreciar, como en otras vasculitis, síntomas sistémicos que reflejan la presencia de una inflamación subyacente, como fiebre, malestar y astenia, que en ocasiones son lo primero en aparecer y dificultan el diagnóstico **► MIR 23-24, 179; MIR 18-19, 32**. Posteriormente, en la denominada “fase oclusiva”, se producen los síntomas derivados de la hipoperfusión de territorios distales a la arteria afectada:

- **Arteria subclavia:** claudicación de miembros superiores, asimetría de pulsos o tensión arterial asimétrica en ambos brazos.
- **Arteria carótida y sus ramas:** alteraciones visuales (visión borrosa, diplopía o *amaurosis fugax*), déficit hemisféricos transitorios o estrobes (AIT o ictus).
- **Arco aórtico y raíz aórtica:** insuficiencia aórtica e insuficiencia cardíaca congestiva. Se puede producir afectación de la salida de las arterias coronarias y cursar con un infarto agudo de miocardio, aunque es poco frecuente.
- **Arterias renales:** hipertensión y deterioro de la función renal.

Aunque estas son las manifestaciones clínicas más frecuentes, se pueden afectar vasos de gran calibre en cualquier localización. Hasta el 50% de las pruebas de imagen muestra afectación simultánea de aorta descendente. Las localizaciones más características se recogen en la **Tabla 8.3**.

ARTERIA	(%)	CLÍNICA
Subclavia	93	Claudicación de los brazos, fenómeno de Raynaud
Carótida común	58	Trastornos visuales, síncope, AIT, ictus
Aorta abdominal	47	Dolor abdominal, náuseas, vómitos
Arterias renales	38	Hipertensión, insuficiencia renal
Cayado y raíz de la aorta	35	Insuficiencia aórtica, IC
Vertebrales	35	Alteraciones visuales, mareos
Eje celiaco	18	Dolor abdominal, náuseas, vómitos
Mesentérica superior	18	Dolor abdominal, náuseas, vómitos
Ilíacas	17	Claudicación de las piernas
Pulmonares	10-40	Dolor torácico atípico, disnea
Coronarias	< 10	Dolor torácico, IAM

Tabla 8.3. Localización de vasos afectados en la arteritis de Takayasu.

Recomenda

- La arteria más afectada es la subclavia, dando lugar a claudicación de miembros superiores y asimetría o ausencia de pulsos.

Diagnóstico

La exploración física suele mostrar asimetría de pulsos, especialmente radiales, y soplos en las arterias afectadas. Los datos de laboratorio son inespecíficos: leucocitosis, anemia de trastornos crónicos y elevación de la VSG y PCR.

Dado el tamaño y la localización de los vasos afectados, el diagnóstico no se suele realizar por biopsia sino por **pruebas de imagen** de la aorta y sus ramas, pues la extensión del proceso puede ser muy amplia. Aunque la prueba de imagen clásica es la arteriografía, ha caído en desuso y últimamente se han impuesto pruebas menos invasivas como la **angio-RMN**, la **TC** o la **tomografía por emisión de positrones (PET)**.

Estas pruebas de imagen mostrarán estenosis u oclusiones arteriales con dilataciones postestenóticas aneurismáticas y circulación colateral, así como engrosamiento e inflamación de la pared arterial. Las alteraciones histológicas, que son, por tanto, infrecuentemente confirmadas, son superponibles a las que se aprecian en la arteritis de células gigantes.

Recomenda

- Ante un paciente joven que sufre un accidente cerebrovascular, además de una arteritis de Takayasu, se debe pensar en cardiopatías embolígenas, disección carotídea, síndromes de hipercoagulabilidad como el antifosfolípido o vasoespasmo por cocaína.



Tratamiento

El tratamiento se realiza con corticoides a dosis altas, y ocasionalmente se deben asociar inmunosupresores como tocilizumab o metotrexato. Cuando la estenosis ya está establecida, la medida más importante es la realización de técnicas de cirugía vascular. Estas últimas deberían, de forma ideal, llevarse a cabo cuando la inflamación estuviese controlada.

Recuerda

- La aortitis no es exclusiva del Takayasu. También puede estar presente en la sarcoidosis, la enfermedad por IgG4 y la arteritis de células gigantes, entre otras.

8.9. Vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)

También denominada **púrpura anafilactoide**. En algunas de las clasificaciones de vasculitis se incluye dentro de las vasculitis cutáneas, por la preponderancia de las manifestaciones cutáneas en ambas, la histología similar, la localización en vasos pequeños, y el excelente pronóstico que comparten. La diferencia fundamental es que, en la vasculitis IgA, existe afectación visceral (articular, renal y gastrointestinal) en la mayoría de los pacientes.

Afecta fundamentalmente a la **población infantil** y a adultos jóvenes, aunque puede llegar a encontrarse en cualquier edad. Es más frecuente en varones (1,5:1). Presenta un predominio estacional, siendo más frecuente en la primavera.

■ Patogenia

La enfermedad se produce por el depósito de **inmunocomplejos formados por IgA**. Se desconoce el agente causal de este trastorno, aunque el hecho de que se produzca a menudo después de una infección respiratoria ha hecho plantearse que algún microorganismo (*Streptococcus*) esté implicado en la patogenia.

Si bien se han relacionado otros antígenos desencadenantes, como fármacos, alimentos, inmunizaciones, picaduras, etc. La lesión histológica subyacente es similar a la de otras vasculitis, predominantemente cutáneas pero con **inmunohistoquímica positiva para IgA**.

■ Manifestaciones clínicas

Son las siguientes ► **MIR 23-24, 80-PD** :

- La manifestación inicial y más constante es la **púrpura palpable** no trombopénica en nalgas y miembros inferiores, clásicamente respetando la piel del abdomen.
- Entre el 60-90% de los pacientes desarrollan **síntomas articulares**, generalmente limitados a artralgias, aunque algunos individuos presentan una poliartritis que afecta fundamentalmente a tobillos, rodillas, carpos y pequeñas articulaciones de las manos. Suele ser transitoria y no es erosiva ni deja secuelas.

- Las **manifestaciones gastrointestinales** se producen por vasculitis, con la aparición de edema en la pared intestinal. Se manifiesta en forma de dolor abdominal de tipo cólico, náuseas y vómitos. Puede cursar con diarrea o estreñimiento, y si se produce daño de la mucosa, aparecerá rectorragia. La invaginación intestinal es una complicación poco usual.
- La **afectación renal** es una glomerulonefritis usualmente leve, que mostrará la presencia de hematuria y proteinuria leve en el sedimento. En la minoría de los casos aparecerá hematuria macroscópica y síndrome nefrótico. Es raro que curse con deterioro de la función renal o evolucione a insuficiencia renal crónica. A nivel genitourinario destaca el edema escrotal ► **MIR 12-13, 164**.
- Las exploraciones complementarias mostrarán leucocitosis y raramente elevación de la IgA, pero no coagulopatía ni alteraciones plaquetarias.

■ Tratamiento y pronóstico

La enfermedad suele tener un curso benigno, incluso sin tratamiento. Pueden aparecer nuevos brotes (10-30%) que al igual que el primero se comportan de forma no agresiva. Si es preciso tratamiento (síntomas abdominales o articulares intensos), se realiza con corticoides durante un período de tiempo limitado. En todos los casos es obligatorio el reposo.

En casos aislados e infrecuentes, la enfermedad adopta un curso crónico y grave, y cuando es así, la causa de mal pronóstico o muerte es la afectación renal, que presenta una mala respuesta a los corticoides.

8.10. Vasculitis predominantemente cutáneas

Se caracterizan por afectar de manera primordial a la piel, generalmente en forma de **púrpura palpable**, y por presentar un pronóstico más favorable que el resto de las vasculitis al no producir daño visceral. Previamente eran denominadas vasculitis leucocitoclásticas, haciendo referencia a su hallazgo histológico más característico.

También se conocen como vasculitis por hipersensibilidad, aludiendo al teórico mecanismo patogénico que las desencadena. Son mucho más frecuentes que el resto y aparecen a cualquier edad, sin mostrar predominio sexual.

Recuerda

- Estas vasculitis son las más frecuentes y menos graves de todas.

■ Patogenia

Se afectan vasos de pequeño calibre, especialmente las vénulas poscapilares, y la alteración más característica es la **leucocitoclastia**, esto es, la presencia de restos nucleares de PMN en la pared vascular.

Cuando las lesiones se cronifican, el infiltrado es predominantemente de células mononucleares, y en algunos casos, de eosinófilos. Probablemente el mecanismo patogénico es el depósito de inmunocomplejos.

■ Manifestaciones clínicas

La lesión cutánea más habitual y característica es la **púrpura palpable**, que normalmente aparece en las extremidades inferiores. No debe olvidarse que la púrpura se diferencia del eritema en que no desaparece con la vitropresión. Igualmente, el hecho de que sea palpable (son pápulas y no máculas), permite diferenciar las vasculitis de otras púrpuras como la trombopénica.

Estas lesiones pueden convertirse en vesículas, ampollas o incluso úlceras. Otras manifestaciones cutáneas de vasculitis, además de la púrpura, pueden ser urticaria, nódulos, *livedo reticularis*, úlceras o vesículas.

■ Diagnóstico

Es preciso realizar una **biopsia** cutánea para establecer el diagnóstico, que suele ser sencillo en la mayoría de los casos, por lo característico de la lesión y por la accesibilidad para obtener tejido para la confirmación histológica.

Más difícil es determinar el supuesto antígeno desencadenante: fármacos, infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes, entre otros.

■ Tratamiento

A menudo no requieren tratamiento, salvo reposo y elevación de las extremidades. En los casos en los que se identifique el antígeno desencadenante o una enfermedad subyacente asociada, la eliminación de ese antígeno o el tratamiento de dicha enfermedad es la primera medida, que puede ser suficiente para controlar las lesiones cutáneas. Si requieren tratamiento, se suele realizar con corticoides a dosis bajas en pauta rápidamente descendente.

Por otro lado, existen otros tipos de vasculitis predominantemente cutáneas que tienen unas características peculiares:

- **Vasculitis urticariforme.** Es aquella en la que se produce un importante edema dérmico por el aumento de la permeabilidad de los pequeños vasos de la piel. Los habones que aparecen son persistentes (duran más de 24 h, lo que la diferencia de la urticaria simple) y en muchas ocasiones dolorosos y poco pruriginosos; al desaparecer, dejan una púrpura residual.
- **Eritema elevatum diutinum.** Es una vasculitis leucocitoclástica de curso crónico que se manifiesta por pápulas y placas eritematovioláceas en las zonas de extensión de las extremidades (codos, rodillas, dorso de las manos). Puede asociarse a lupus, AR, EII y gammapatías monoclonales IgA. Su tratamiento se realiza con sulfona.

8.11. Tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger)

Es un **proceso pseudovasculítico** caracterizado por la **isquemia de las extremidades**, en la que la formación de trombos es el mecanismo fundamental. Se incluye en la clasificación de las vasculitis por el intenso componente inflamatorio que rodea la formación del trombo (**Figura 8.8**). Afecta a varones jóvenes fumadores. A diferencia de las vasculitis "auténticas", no se produce afectación visceral.

La relación causal con el tabaco es tan importante que la **abstinencia tabáquica** es el principal pilar del tratamiento. Algunos vasodilatadores pueden ayudar ► **MIR 20-21, 139**.



Figura 8.8. Enfermedad de Buerger con necrosis distal en paciente fumador activo.

8.12. Síndrome de Behçet

Es una enfermedad crónica, multisistémica y de carácter recidivante. La presencia de **úlceras orales** dolorosas recurrentes se presenta en todos los casos y, por tanto, es condición indispensable para el diagnóstico.

La enfermedad es más frecuente en Japón y en los países más orientales de la cuenca mediterránea. Afecta a adultos jóvenes, y en los **varones**, la enfermedad es más frecuente y agresiva. Se desconoce la etiopatogenia, aunque se ha sospechado predisposición genética por la aparición de casos de agregación familiar y la asociación a los antígenos de histocompatibilidad HLA-DR5 y B51.

■ Manifestaciones clínicas

Son las siguientes:

- La presencia de úlceras orales (3 o más episodios anuales) son imprescindibles para el diagnóstico (**Figura 8.9**). Constituyen la primera manifestación de la enfermedad, son dolorosas, pueden adoptar habitualmente cualquier localización en la mucosa oral, y a pesar de ser profundas y presentar una base necrótica amarillenta, curan en 1-2 semanas sin dejar cicatriz.



Figura 8.9. Aftas orales en enfermedad de Behçet. (Autor: M. Fernández Prada. Fondo de imágenes de la Sociedad Española de Reumatología).



- Las **úlceras genitales** (80%) tienen un aspecto similar a las orales, pero en este caso sí dejan cicatriz.
- La **afectación cutánea** puede adoptar diferentes patrones: foliculitis (80%), eritema nodoso (50%) o erupciones "acneiformes".
- La **afectación ocular** representa la complicación más grave de la enfermedad de Behçet. La uveítis posterior, que suele ser bilateral, es una manifestación grave que puede condicionar el desarrollo de pérdida de visión (20%). La uveítis anterior aislada es menos frecuente.
- Se puede producir **fenómeno de patergia**, es decir, el desarrollo de una reacción inflamatoria (pústula) tras la administración de suero salino intradérmico.
- Las **manifestaciones articulares** suelen estar limitadas a la presencia de artralgias (30-60%). Menos frecuente es la presencia de artritis franca, que no es deformante ni erosiva y suele afectar a rodillas y tobillos.
- Se trata de una vasculitis con capacidad de afectar vasos de gran, mediano y pequeño calibre, tanto arterias como venas. Puede provocar la aparición de trombos de etiología inflamatoria, por lo que se deben tratar con inmunosupresores y no con anticoagulación. Puede presentar episodios de trombosis venosa profunda, trombosis de senos venosos, tromboflebitis superficiales, estenosis y aneurismas arteriales, así como trombosis arteriales.
 - La afectación del SNC puede ser muy diversa, desde pseudotumores inflamatorios en el tronco del encéfalo a meningoencefalitis asépticas o hipertensión intracraneal.
 - Pueden aparecer otras manifestaciones clínicas con menos frecuencia. A lo largo de todo el tracto digestivo, pueden aparecer úlceras en la mucosa, sobre todo en la región ileocecal, que son parecidas a las que aparecen en la enfermedad de Crohn.

■ Diagnóstico

Puesto que los hallazgos de laboratorio únicamente muestran alteraciones inespecíficas, el diagnóstico es clínico **MIR 16-17, 192-DM** y, para ello, se establecen los criterios diagnósticos que muestra la **Tabla 8.4**.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
Úlceras orales recurrentes imprescindibles para el diagnóstico, más 2 de los siguientes:
• Úlceras genitales recurrentes • Lesión ocular (uveítis posterior o anterior) • Lesiones cutáneas (eritema nodoso, foliculitis...) • Fenómeno de patergia positivo

Tabla 8.4. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet.

■ Tratamiento

Las úlceras orales pueden tratarse con corticoides tópicos, colchicina, apremilast anti-TNF o ustekinumab. La afectación articular se maneja con AINE, colchicina o corticoides en dosis bajas. Las dosis altas de corticoides se reservan para las manifestaciones graves, como la afectación del SNC y la afectación vascular. En ocasiones, es preciso añadir inmunosupresores.

La complicación más grave y frecuente, la uveítis posterior, se trata con corticoides, ciclosporina y anti-TNF.

8.13. Vasculitis crioglobulinémica

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan de forma reversible con la exposición al frío. No todos los pacientes con crioglobulinas en sangre periférica desarrollarán una vasculitis crioglobulinémica.

■ Clasificación

Según el tipo de inmunoglobulinas que se encuentren en el crioprecipitado, y su carácter monoclonal o policlonal, se pueden dividir en dos tipos:

- **Tipo I (no mixtas).** Constituidas por una sola inmunoglobulina monoclonal, en general IgM. Se asocian a discrasias de células sanguíneas, especialmente mieloma o macroglobulinemia de Waldenström.
- **Tipo II y III (mixtas).** Constituidas al menos por dos clases de inmunoglobulinas (típicamente, una IgG y una IgM). La IgG es policlonal en ambas formas mixtas; sin embargo, la IgM es policlonal en la tipo III, y monoclonal en la tipo II, en las dos con actividad factor reumatoide.

En el 90% de los casos, las crioglobulinemias mixtas se asocian con la **infección por el virus de la hepatitis C**. Otras enfermedades asociadas a este tipo de crioglobulinemia son las enfermedades autoinmunitarias (lupus, AR, síndrome de Sjögren), otras enfermedades infecciosas (VIH, mononucleosis, virus de la hepatitis B), algunas hepatopatías crónicas y procesos linfoproliferativos.

En algunos casos, no se encuentra la causa y reciben el nombre de vasculitis crioglobulinémica esencial.

■ Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las cutáneas, en forma de **vasculitis purpúrica** de extremidades inferiores (**Figura 8.10**) o de fenómenos por la exposición al frío como el de **Raynaud**, acrocianosis o *livedo reticularis*. También pueden presentar **artralgias**, **mononeuritis múltiple** o **glomerulonefritis**.



Figura 8.10. Lesiones papulovesiculosas sobre una base eritematosa en paciente con vasculitis crioglobulinémica.

■ Diagnóstico

El dato analítico característico es la presencia de crioglobulinas, y es típico el FR positivo y el consumo del complemento. El diagnóstico de confirmación es histológico ▶ **MIR 20-21, 183**.

Casos clínicos

Respecto a la **poliarteritis nodosa (PAN)**, señale cuál de las siguientes afirmaciones es falsa:

- 1) La lesión vascular es de distribución segmentaria y se localiza, sobre todo, en la bifurcación de los vasos.
- 2) Riñón y sistema nervioso periférico son 2 de los órganos más afectados.
- 3) La afectación hepática es más frecuente en los casos asociados a los virus B o C de la hepatitis.
- 4) El 98% de los casos presenta anticuerpos c-ANCA positivos.

RC: 4

Mujer de 30 años, con historia de 15 años de rinitis alérgica y de 10 años de asma extrínseco. Un estudio médico, 5 años atrás, demostró eosinofilia periférica notable mantenida desde entonces. En el momento actual, refiere dolor abdominal, presenta un *rash* cutáneo y signos clínicos de mononeuritis múltiple, así como infiltrados pulmonares en la radiología simple de tórax. Con más probabilidad, esta paciente tendrá:

- 1) Granulomatosis de Wegener.
- 2) Lupus eritematoso sistémico.
- 3) Síndrome de Churg-Strauss.
- 4) Linfangioleiomiomatosis.

RC: 3

¿Qué prueba resultaría más definitiva para el diagnóstico en un paciente de 60 años que presenta sinusitis, disnea, tos, mononeuritis múltiple, insuficiencia renal rápidamente progresiva con hematuria y proteinuria?

- 1) Anticuerpos antinucleares.
- 2) Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.
- 3) Anticuerpos antimitocondriales.
- 4) Poblaciones de linfocitos CD4/CD8.

RC: 2

En el caso anterior, ¿qué tratamiento sería el más adecuado?

- 1) Micofenolato mofetilo y glucocorticoides a dosis bajas.
- 2) Metotrexato y glucocorticoides a dosis altas.
- 3) Glucocorticoides a dosis altas y añadir ciclofosfamida oral si no responde.
- 4) Glucocorticoides a dosis altas y ciclofosfamida endovenosa.

RC: 4

■ Tratamiento

El tratamiento debe ser el de la enfermedad desencadenante, la mayoría de las veces el virus de la hepatitis C. La terapia con corticoides e inmunosupresores (como rituximab), asociados o no a plasmaféresis, se reserva para las vasculitis graves.

Mujer de 35 años, sin antecedentes cardiovasculares, que presenta cuadro de 3 meses de evolución de fiebre, pérdida de peso, artralgias y anorexia. Acude a Urgencias por accidente cerebrovascular isquémico. En la exploración se detecta discrepancia de presión arterial entre los miembros superiores, con disminución marcada de pulsos en el miembro superior derecho. En la analítica, presenta anemia moderada y elevación de la velocidad de sedimentación globular. El diagnóstico más probable es:

- 1) Disección aórtica.
- 2) Enfermedad de Takayasu.
- 3) Enfermedad de Marfan.
- 4) Endocarditis bacteriana.

RC: 2

Varón de 28 años que presenta, en su ojo izquierdo, un cuadro de vasculitis retiniana grave y edema macular con una agudeza visual 0,1. El paciente refiere historia de aftas bucales y genitales recidivantes. En virtud de los hallazgos clínicos y de la historia del paciente, ¿cuál considera, de los siguientes, el diagnóstico más probable?

- 1) Sarcoidosis.
- 2) Enfermedad de Behçet.
- 3) Esclerosis múltiple.
- 4) Tuberculosis.

RC: 2

Una mujer de 45 años consulta por fiebre, disnea, tos, *rash* cutáneo, diarrea y disminución de sensibilidad en la pierna derecha, de 2 meses de duración. Tiene antecedentes de rinitis y asma con control difícil desde hace 15 años; sigue tratamiento con corticoesteroides orales frecuentemente, con buena respuesta. En la exploración, presenta nódulos subcutáneos en superficies extensoras de miembros superiores, sibilancias en la auscultación respiratoria y déficit sensitivo en pierna derecha. En el hemograma presenta: hematocrito 36%, leucocitos 12.500 con un 38% de eosinófilos; la función renal y el análisis de orina son normales. En la radiografía de tórax, se aprecian infiltrados alveolares parcheados. ¿Cuál de los siguientes diagnósticos es el más probable?

- 1) Granulomatosis alérgica de Churg-Strauss.
- 2) Neumonía eosinófila crónica.
- 3) Síndrome hipereosinófilo.
- 4) Poliarteritis nodosa.

RC: 1



Lupus eritematoso sistémico

Orientación MIR

Es un tema importante. Es fundamental conocer los criterios clasificatorios, las principales manifestaciones clínicas, los anticuerpos más frecuentes y sus implicaciones en cuanto a pronóstico, así como y el tratamiento de las formas leves y graves de la enfermedad. El síndrome antifosfolípido se ha preguntado en los últimos años, en especial la actitud terapéutica y el manejo en la mujer embarazada.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 22-23, 73; MIR 22-23, 171
- ▶ MIR 21-22, 180; MIR 21-22, 183
- ▶ MIR 20-21, 72; MIR 20-21, 120; MIR 20-21, 121
- ▶ MIR 19-20, 157; MIR 19-20, 176
- ▶ MIR 17-18, 168
- ▶ MIR 16-17, 69
- ▶ MIR 15-16, 27; MIR 15-16, 138
- ▶ MIR 14-15, 85; MIR 14-15, 113

Conceptos clave

- El lupus es la enfermedad autoinmune por excelencia. La mayoría de los casos se producen en mujeres en edad fértil. Factores genéticos, hormonales, la luz ultravioleta y alteraciones en la función de los linfocitos B y T están implicados en la patogenia.
- Las manifestaciones más frecuentes son las musculoesqueléticas (artralgias, mialgias, artritis). Ante la existencia de un dolor persistente localizado en rodilla, hombro o cadera, hay que considerar la posibilidad de una osteonecrosis.
- Las manifestaciones hematológicas suelen ser asintomáticas. La más frecuente es la anemia de trastornos crónicos. La leucopenia leve y la linfopenia son habituales. La anemia hemolítica es infrecuente y grave.
- La manifestación pulmonar más frecuente es la pleuritis, y algo menos el derrame pleural. La causa más frecuente de infiltrados son las infecciones. Otras causas de afectación pulmonar más raras, pero más graves, son la neumonitis lúpica y la hemorragia alveolar.
- Las manifestaciones cutáneas pueden ser inespecíficas o específicas. Dentro de estas últimas, las agudas (*rash* malar) son las más frecuentes. Suelen acompañar a otras manifestaciones sistémicas y curan sin dejar cicatriz. Las subagudas (lupus anular policíclico o psoriasiforme) no suelen presentar manifestaciones viscerales (sí artritis). Las crónicas (lupus discoide) generalmente son un problema exclusivamente cutáneo.
- La afectación renal aparece en el 50% de los pacientes. La forma proliferativa difusa es la más grave, por su evolución sin tratamiento a insuficiencia renal. Es la principal causa de mortalidad en los primeros años de enfermedad junto con las infecciones.
- Los anticuerpos más frecuentes son los ANA. Los más específicos son los anti-ADN ds y anti-Sm. Los anti-ADN ds se relacionan con el desarrollo de nefritis lúpica y su título con la actividad de la enfermedad. Los anti-SSA (Ro) se relacionan con la aparición de lupus cutáneo subagudo y lupus neonatal.
- La base del tratamiento del LES es la hidroxicloroquina.
- Las manifestaciones cutáneas de LES precisan fotoprotección, y pueden usarse corticoides tópicos y antipalúdicos.
- Las manifestaciones moderadas y graves requieren generalmente el uso de inmunosupresores y corticoides en dosis medias-altas. La terapia biológica con belimumab resulta útil con alta actividad de la enfermedad, en manifestaciones no graves. En el caso de la nefritis grave, puede utilizarse ciclofosfamida en pulsos intravenosos o micofenolato, junto con corticoides en dosis altas para el tratamiento inicial. Para el mantenimiento, suele emplearse micofenolato o azatioprina.
- El síndrome antifosfolipídico se diagnostica mediante la existencia de un criterio clínico (trombosis o patología obstétrica) y uno analítico (anticuerpos anticardiolipina, anti-β2-glicoproteína I o anticoagulante lúpico). Puede ser primario o secundario. Precisa tratamiento con anticoagulación oral, en caso de trombosis, y con heparina de bajo peso y AAS, en caso de una embarazada con abortos de repetición o trombosis previos. En el caso de presentar anticuerpos sin clínica, puede administrarse AAS (aunque no se ha demostrado claramente que disminuya el riesgo de trombosis).

El **lupus eritematoso sistémico** (LES) es una **enfermedad autoinmune** en la que existe un daño crónico mediado por autoanticuerpos y depósito de inmunocomplejos, que puede afectar prácticamente a cualquier órgano o sistema.

El grado de afectación, el curso y el pronóstico son extremadamente variables, encontrándonos pacientes con enfermedad articular y cutánea leve hasta cuadros graves y potencialmente mortales por afectación neurológica, pulmonar o renal.

9.1. Epidemiología

Se trata de una enfermedad típica de mujeres (9:1) en edad fértil (90%), aunque se puede dar en todos los rangos de edad. Tiene distribución mundial y existe predisposición en todas las etnias, aunque es más frecuente y agresiva en la afroamericana.

Su prevalencia varía entre 20-150 casos/100.000 en Estados Unidos, y 9/100.000 en España. Gracias a los avances en los últimos años, la supervivencia es aproximadamente del 95% a los 5 años, del 90% a los 10 años y del 78% a los 20.

9.2. Etiopatogenia

El LES es la enfermedad autoinmunitaria por excelencia en la que virtualmente puede verse afectado cualquier órgano o tejido por la generación de autoanticuerpos. Al igual que en el resto de las enfermedades autoinmunes, determinados **factores ambientales** sobre individuos con características genéticas predisponentes pueden desencadenar la enfermedad (se sabe con certeza la carga genética debido a un aumento de concordancia en familiares y especialmente en gemelos univitelinos). Aunque existen algunos casos de Lupus monogénicos, la mayoría de los individuos tienen una susceptibilidad genética poligénica.

A modo de resumen, los pacientes con LES han sufrido diversas circunstancias que les han hecho perder la tolerancia frente a antígenos propios, especialmente a elementos del interior del núcleo de las células, fabricándose posteriormente autoanticuerpos conocidos como ANA (anticuerpos antinucleares).

La exposición posterior a material nuclear activaría fuertemente a la inmunidad innata (con la secreción de interferón, BLYS y otras citoquinas) y a la adaptativa (secreción de citoquinas y aumento de la producción de autoanticuerpos).

A continuación, se describen los principales factores que contribuyen al desarrollo del LES (**Figura 9.1**):

- **Factores genéticos e inmunológicos:**
 - Mayor incidencia en personas portadoras de HLA-DR2, DR3 y B8.
 - Asociación con déficits congénitos del complemento: principalmente de C1q, también C2 y C4. Se piensa que la contribución al desarrollo del LES viene de la mano de un defecto de la aclaración de inmunocomplejos.
 - Hiperactivación de la inmunidad innata (células dendríticas plasmocitoides, con hiperproducción de $INF\alpha$, y de los neutrófilos). Las células dendríticas producen el INF -alfa, la citoquina que dirige toda la inflamación en el LES.

- Alteración de la inmunidad adquirida (activación excesiva de linfocitos B y T, y fallos en la capacidad moduladora de las células T reguladoras).
- Alteración de la apoptosis y NETosis: un mal aclaramiento de los restos celulares provoca la acumulación de autoantígenos nucleares e inmunocomplejos.
- **Factores desencadenantes:**
 - Radiación ultravioleta. Produce apoptosis de las células cutáneas y, posiblemente, tiene la capacidad de alterar el ARN y otras proteínas intracelulares haciéndolas antigénicas.
 - Estrógenos. Es conocida su capacidad para activar y aumentar la supervivencia de linfocitos T y B.
 - Infecciones (especialmente el VEB).
 - Tabaquismo.
 - Radicales libres de oxígeno.
 - Fármacos.

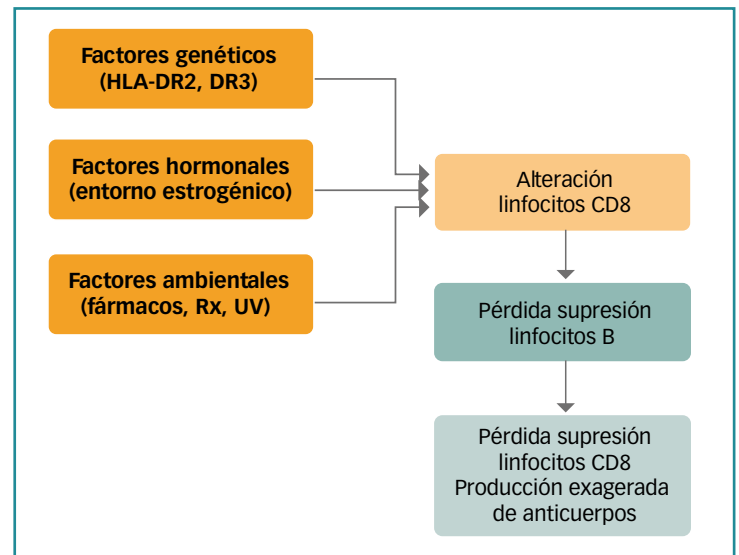


Figura 9.1. Patogenia del lupus eritematoso sistémico.

Recomenda

- En el lupus el daño tisular se produce fundamentalmente por 2 mecanismos: depósito de inmunocomplejos (hipersensibilidad tipo III) y daño directo por anticuerpos específicos. Otras formas de daño orgánico en el LES incluyen las trombosis (especialmente si se asocia al SAF) y la vasculopatía por el mayor riesgo cardiovascular que presentan estos pacientes.

9.3. Manifestaciones clínicas

El curso clínico y la gravedad son muy variables **Tabla 9.1**. Un 85% de los pacientes presenta clínica de forma continua o en forma de brotes, alternando períodos de actividad y remisión. La remisión completa es muy rara.

Como se puede apreciar en la **Tabla 9.1**, las manifestaciones más frecuentes son inespecíficas como febrícula, malestar, astenia, anorexia, artralgias o pérdida de peso, típicamente en relación con enfermedad activa.



FRECUENCIA DE LAS MANIFESTACIONES (%)			
Sistémicas (95%)	Fatiga, malestar, fiebre, anorexia, náuseas, pérdida de peso		
Musculo-esqueléticas (95%)	Artralgias/mialgias	95	
	Poliartritis no erosiva	60	
	Deformidades	10	
	Necrosis ósea isquémica	15/30	
	Miositis	5	
Hematológicas (85%)	Anemia (en la enfermedad crónica)	70	
	Anemia hemolítica	10	
	Leucopenia (< 4.000/mm ³)	65	
	Linfopenia (< 1.500/mm ³)	50	
	Trombopenia (< 100.000/mm ³)	15	
	Esplenomegalia	15	
	Linfadenopatía	20	
Cutáneas (80%)	Lupus cutáneo agudo	50	
	Lupus cutáneo crónico	20	
	Lupus cutáneo subagudo	20	
	Fotosensibilidad	70	
	Úlceras orales	40	
	Otras erupciones: maculopapular, urticante, ampollosa, lupus cutáneo subagudo	40	
	Alopecia	40	
	Vasculitis	20	
	Paniculitis	5	
Neurológicas (60%)	Disfunción cognitiva	50	
	Síndrome neural orgánico	35	
	Convulsiones	20	
	Neuropatía periférica	15	
Cardio-pulmonares (60%)	Pleuritis	50	60
	Pericarditis	30	
	Miocarditis	10	
	Endocarditis de Libman-Sacks	10	
	Derrames pleurales	30	
	Neumonitis lúpica	10	
	Fibrosis intersticial	5	
	Hipertensión pulmonar	< 5	
	SDRA/hemorragia	< 5	
Renales (50%)	Proteinuria > 500 mg/24 h	30	50
	Cilindros celulares	50	
	Síndrome nefrótico	25	
	Insuficiencia renal terminal	5-10	
Gastro-intestinales (45%)	Inespecíficas (anorexia, náuseas, dolor leve, diarrea)	30	45
	Vasculitis con hemorragia o perforación	5	
	Ascitis	< 5	
	Alteraciones en la concentración de enzimas hepáticas	40	
Trombosis (15%)	Venosa	10	15
	Arterial	5	

Tabla 9.1. Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico.

Manifestaciones musculoesqueléticas

Las manifestaciones musculoesqueléticas son las más habituales junto con las generales. Lo más frecuente son artralgias y mialgias inespecíficas, que ocurren hasta en el 95% de los casos ▶ MIR 15-16, 27.

Otras manifestaciones relevantes de este grupo son:

- **Artritis** (60%) migratoria e intermitente, no deformante, que puede ser poliarticular y simétrica. Suele localizarse en articulaciones inter-

falángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF), carpos y rodillas. Solo el 10% llega a desarrollar deformidad (artropatía de Jaccoud), que consiste en desviación cubital en ráfaga, junto con deformidad en "cuello de cisne" de los dedos y pulgar en "Z". Se debe a hiperlaxitud ligamentosa, ocasionando una deformidad reducible, por la ausencia de erosiones óseas.

- **Osteonecrosis aséptica o necrosis avascular.** Es especialmente relevante en pacientes con LES por su frecuencia (15-30%). Siempre que un paciente tenga dolor mecánico intenso y limitante en una sola articulación, especialmente en el hombro, la rodilla o la cadera, debe descartarse con una prueba de imagen. Dado que los cambios en radiografía simple se instauran a las 6-8 semanas del inicio de la clínica, la prueba de elección a realizar en fase inicial y para un diagnóstico precoz es una RM ósea. También se puede realizar una gammagrafía ósea. El uso continuado de corticoides y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos predisponen a esta complicación.
- **Afectación muscular.** Suele producirse en forma de mialgias inespecíficas, aunque el 5% de los pacientes presenta una auténtica miopatía inflamatoria. Se debe considerar también la posibilidad de una miopatía secundaria a fármacos (esteroides principalmente, y también hidroxiquina [HCQ]).

Alteraciones hematológicas

Presentes en el 85% de los casos, afectan a las 3 series y suelen ser leves y asintomáticas:

- **Anemia de trastornos crónicos** (70%). Es la manifestación hematológica más habitual ▶ MIR 19-20, 157. Se trata habitualmente de una anemia normocítica y normocrómica, cuya intensidad se correlaciona con la actividad de la enfermedad. La presencia de un test de Coombs positivo se produce en el 25% de los casos y no siempre se asocia a hemólisis ▶ MIR 21-22, 180. De hecho, solo el 10% desarrollará hemólisis.
- **Leucopenia** (60%). Suele ser leve. No se asocia a infecciones y no precisa tratamiento. Generalmente, se acompaña de linfopenia y sugiere actividad de la enfermedad.
- **Trombopenia** (15%). Puede ser una manifestación grave. Lo habitual es que se trate de formas leves o moderadas (> 40.000 plaquetas/ μ L), sin relevancia clínica. Sin embargo, hasta un 5% de los casos puede ser grave y acompañarse de diátesis hemorrágica.

Recuerda

- La asociación de trombopenia y anemia hemolítica autoinmunes recibe el nombre de síndrome de Evans, y es muy característico del LES.

Manifestaciones cutáneas

Se producen en el 80% de los pacientes en algún momento de la enfermedad. Se pueden dividir en manifestaciones específicas, si existen alteraciones típicas en la unión dermoepidérmica, e inespecíficas si carecen de ellas (Tabla 9.2). Las más relevantes, por su implicación y relación con síntomas sistémicos, son las específicas.

	ESPECÍFICAS	INESPECÍFICAS
Agudas	Eritema malar Exantemas fotosensibles Lupus bulloso Necrólisis epidérmica tóxica	Telangiectasias <i>Livedo reticularis</i> Nódulos subcutáneos Vasculitis livedoide Alopecia no cicatricial
Subagudas	Lupus anular policíclico Lupus psoriasiforme	Vasculitis leucocitoclástica Fenómeno de Raynaud
Crónicas	Lupus discoide localizado Lupus discoide generalizado Lupus profundo (paniculitis lúpica)	

Tabla 9.2. Manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso sistémico.

• Manifestaciones específicas:

- **Lupus cutáneo agudo (LCA, 50%).** Se trata de lesiones eritematosas que aparecen en zonas fotoexpuestas (cara, escote, brazos), coincidiendo, generalmente, con un brote de la enfermedad a otros niveles. La más característica es el eritema “en alas de mariposa” (**Figura 9.2**) (*rash* malar). Se trata de un exantema eritematoso que se localiza sobre las mejillas y dorso de la nariz, respetando el surco nasogeniano y las áreas periorbitarias. Se incluyen también en este grupo el lupus bulloso, el *rash* fotosensible o la necrólisis epidérmica tóxica.



Figura 9.2. Lesiones cutáneas en lupus cutáneo agudo. Eritema malar típico, que respeta ambos surcos nasogenianos y las áreas periorbitarias.

Recuerda

- En las manos, las lesiones lúpicas tienden a respetar los nudillos, a diferencia de lo que ocurre en la dermatomiositis, donde la afectación se produce a ese nivel (pápulas de Gottron).

- **Lupus cutáneo subagudo (LCS, 15%).** Se trata de la aparición, en zonas fotoexpuestas como cuello, escote o dorso de los brazos, de lesiones eritematosas anulares confluentes (LCS anular policíclico) **MIR 16-17, 69**, en las que en ocasiones predomina la descamación (LCS psoriasiforme). No son cicatriciales, pero pueden dejar hipopigmentación residual. A menudo presentan anticuerpos SSA (Ro) positivos (70%), y asocian manifestaciones articulares más persistentes. Es un grupo de menor riesgo de nefritis (**Figura 9.3**).



Figura 9.3. Lesiones cutáneas de lupus cutáneo subagudo subtipo anular policíclico. Lesiones circinadas con centro atrófico.

- **Lupus cutáneo crónico (20%).** El lupus discoide es la forma más frecuente. Solo un 5-10% del total presenta un lupus sistémico, si bien el 50% son ANA- positivos. Afecta preferentemente a la cara y el cuero cabelludo. Pueden adoptar diferentes morfologías y puede ser particularmente desfigurante por su capacidad de dejar una cicatriz central deprimida, hipopigmentación y afectar a los anejos, dando lugar a alopecia cicatricial (**Figura 9.4**).



Figura 9.4. Paciente con lupus discoide con afectación facial. Nótese las cicatrices atróficas residuales en zona malar, probablemente secundarias a lesiones discoides previas (Autor: Dr. Didac Barco).

■ Manifestaciones neurológicas

Presentes en el 50-60% de los casos, pueden ser muy variadas (**Tabla 9.1**), y afectar a cualquier parte del SNC o del SNP, ya que los posibles mecanismos patogénicos son múltiples.

El diagnóstico de neurolupus debe ser clínico, aunque se suele recomendar la combinación de angio-RMN cerebral, electroencefalograma y punción lumbar para su confirmación en los casos graves. Las principales manifestaciones son:

- **Síndrome cognitivo leve.** Se produce dificultad para concentrarse o pérdida de memoria. Son las más frecuentes e inespecíficas (50%).
- **Crisis convulsivas.** Una vez descartadas otras causas, deben ser tratadas con una combinación de anticonvulsivos e inmunosupresores.
- **Psicosis (5%).** Hay que descartar otra causa de psicosis habitual, como la causada por corticoides que pueden ser causantes de la misma con dosis diarias superiores a 30 mg de prednisona.



- **Otras manifestaciones.** Meningitis aséptica, seudotumor cerebral, hemorragias o accidentes cerebrovasculares, neuritis craneal o polineuropatías sensitivomotoras. Aunque infrecuentes, por su importancia hay que saber identificar la vasculitis retiniana y la mielitis transversa, ya que requieren un tratamiento inmunosupresor agresivo para evitar sus terribles consecuencias.

Recorda

- Para diferenciar la psicosis lúpica de la esteroidea, ha de pensarse que esta última se produce en las primeras semanas tras iniciar el tratamiento, con elevadas dosis de medicación (más de 30 mg/día de prednisona), y que mejora tras la suspensión del fármaco.

■ Manifestaciones cardiopulmonares

Se presentan en el 60% de los pacientes:

- La **pleuritis** (50%), con frecuencia bilateral y que puede producir o no derrame pleural (30%), es la más habitual. Pueden aparecer infiltrados pulmonares dentro de un brote, aunque la causa más frecuente de infiltrados es la infecciosa.

Otras manifestaciones son la neumonitis lúpica, que resulta una complicación grave y poco frecuente (10%), la hipertensión pulmonar, el síndrome del “pulmón encogido” y la hemorragia alveolar masiva (de mortalidad muy elevada).

Recorda

- La causa más frecuente de infiltrados pulmonares en el lupus son las infecciones.

- En cuanto la afectación cardíaca, la **pericarditis** (30%) es la más común. La **miocarditis** (15%) se debe sospechar ante la existencia de cardiomegalia, fallo cardíaco izquierdo, arritmias o alteraciones de la conducción sin causa que lo justifique.

La endocarditis de Libman-Sacks (10%), que habitualmente es asintomática, puede producir insuficiencia aórtica o mitral. En fases avanzadas, como consecuencia de la corticoterapia prolongada, se produce un aumento de la incidencia de cardiopatía isquémica de origen arteriosclerótico, tanto por efecto secundario de estos fármacos como por un probable aumento de la velocidad de crecimiento y número de placas vulnerables por el ambiente inflamatorio del LES.

Recorda

- La endocarditis de Libman-Sacks suele ser asintomática y puede producir una insuficiencia aórtica o mitral.

■ Manifestaciones renales

La **nefritis** es, junto con las infecciones, la **principal causa de morbilidad y mortalidad** en la primera década de la enfermedad. Aunque puede afectarse cualquier estructura, lo principal es el daño glomerular, producido por el depósito de inmunocomplejos y complemento.

En función de la localización de los mismos dentro del glomérulo y su extensión, se distinguen distintas formas histológicas con pronóstico muy diferente (**Tabla 9.3**). Así, en pacientes con LES, es fundamental monitorizar la función renal y el sedimento urinario, cociente proteinuria/creatinina, proteinuria en orina de 24 h y, ante la sospecha de nefritis (proteinuria de 24 horas $\geq$ a 500 mg), realizar una biopsia renal.

En cuanto a la valoración histológica, es muy importante valorar si las lesiones son reversibles (y con ello tratables) o irreversibles, así como la clase de nefritis, puesto que determina la actitud terapéutica a adoptar. Son lesiones irreversibles la presencia de esclerosis, fibrosis y atrofia graves, mientras que hay que recordar que la presencia de necrosis, dado el alto recambio celular renal, sí es reversible.

En caso de presentar predominio de lesiones irreversibles (habitualmente se trata de una clase IV) el manejo sería mediante terapia renal sustitutiva (diálisis y/o trasplante renal). El trasplante renal fracasa 2 veces más que en pacientes con nefritis de otras etiologías, pero no está contraindicado.

		MICROSCOPIA ÓPTICA	MICROSCOPIA ELECTRÓNICA E INMUNOFLORESCENCIA	CLÍNICA
Clase I	Nefritis lúpica mesangial con cambios mínimos (2-25%)	Normal	Escasos depósitos mesangiales	Cursa de forma asintomática, no suele producir alteraciones en el sedimento
Clase II	Nefritis lúpica mesangial proliferativa (10-20%)	Proliferación celular mesangial	Depósitos mesangiales	Proteinuria y/o hematuria leve Función renal normal
Clase III	Nefritis lúpica focal (15-30%)	Proliferación celular subendotelial	Depósitos subendoteliales en < 50% glomérulos	Sedimento alterado Proteinuria > 1 g, no suele alcanzar rango nefrótico Filtrado glomerular normal
Clase IV	Nefritis lúpica difusa (30-40%)	Proliferación celular subendotelial	Depósitos subendoteliales en > 50% glomérulos Lesiones en “asa de alambre”	Sedimento alterado Proteinuria que puede alcanzar rango nefrótico Insuficiencia renal HTA
Clase V	Nefritis lúpica membranosa (10-25%)	Proliferación celular subepitelial	Depósitos subepiteliales	Sd. nefrótico franco
Clase VI	Nefritis lúpica con esclerótica avanzada	> 90% glomérulos con esclerosis global	Esclerosis global	Insuficiencia renal crónica

Tabla 9.3. Nefritis lúpica. Formas histológicas y perfil clínico y analítico más frecuentemente asociado a cada una de ellas.

A pesar de tratarse de clases bien diferenciadas, la separación entre un tipo histológico y otro no es tan neta, siendo habitual la presencia de formas mixtas con afectación mesangial, subendotelial o subepitelial. Además, puede darse la transformación de un tipo a otro a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Hasta en un 5-20% de los pacientes con LES termina con **insuficiencia renal terminal**. Entre los datos de mal pronóstico se encuentran:

- Hipertensión arterial (HTA).
- Creatinina > 1,4 mg/dL.
- Nefritis lúpica clase IV.
- Cambios irreversibles en la biopsia renal.

Otras manifestaciones renales son:

- **Tubulopatía intersticial**. Es infrecuente y suele ser asintomática.
- **Microangiopatía trombótica**. Se asocia a anticuerpos antifosfolípido y anemia hemolítica microangiopática producida por púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). Cursa con proteinuria intensa, fallo renal e HTA.

Manifestaciones gastrointestinales

Presentes en el 30% de los casos, **suelen ser inespecíficas** (diarrea, náuseas...), y a menudo derivadas de la **toxicidad del tratamiento**. Pueden presentar cuadros tan variados como ascitis, pancreatitis aguda (por la enfermedad o farmacológica) o síndromes suboclusivos.

La complicación intestinal más grave es la vasculitis. En el LES es posible observar casos de Budd Chiari, especialmente cuando se asocia a SAF.

Manifestaciones vasculares

Es frecuente la afectación vascular **por varias causas**: anticuerpos antifosfolípidos, vasculitis, alteraciones degenerativas vasculares por exposición prolongada a inmunocomplejos o hiperlipidemia por el tratamiento esteroideo crónico.

9.4. Autoanticuerpos y otras alteraciones séricas

Recuerda

- Los anticuerpos más específicos son los anti-Sm y los anti-ADN de doble cadena. Los primeros no tienen otro significado clínico, mientras que los segundos se asocian a peor pronóstico y riesgo de nefritis.

Los principales autoanticuerpos presentes en el LES se resumen en la **Tabla 9.4**. Pero, además, pueden existir anticuerpos dirigidos prácticamente a cualquier diana del organismo con menor interés en diagnóstico y relevancia clínica: antineuronales (60%), antiplaquetarios (30%) o antieritrocitarios (60%), que se correlacionan con afectación del SNC, trombopenia o anemia hemolítica, respectivamente.

ANTICUERPO	PREVALENCIA	UTILIDAD
ANA	98%	Su ausencia hace casi imposible la enfermedad
Anti-ADN ds (doble cadena) ► MIR 20-21, 121	70%	Muy específico. Se correlaciona con riesgo de nefritis y afectación del SNC, brote de la enfermedad y peor pronóstico
Anti-Sm	25%	Los más específicos junto con los anti-ADN ds
Anti-Ro ► MIR 17-18, 168	30%	Asociación con LECS, lupus congénito y síndrome seco. Menor riesgo de nefritis
Antihistona ► MIR 22-23, 171	70%	Puede aparecer en el lupus inducido por fármacos (excepto LES inducido por anti-TNF y minociclina que pueden generar anti-ADN ds)
Antifosfolípido	50%	Asociado a SAF en presencia de síntomas

Tabla 9.4. Autoanticuerpos presentes en el lupus eritematoso sistémico.

Otras alteraciones habituales son la presencia de factor reumatoide (25%), crioglobulinas (20%), hipergammaglobulinemia policlonal o déficit de IgA.

Además de una **entrevista clínica minuciosa**, para medir la actividad de un paciente con LES hay que basarse en diferentes parámetros, destacando

► MIR 19-20, 176 :

- Fiebre.
- Anemia de trastornos crónicos y otras citopenias.
- Aumento de títulos de anticuerpos anti-ADN de doble cadena.
- Consumo de complemento (C3 y C4).
- Presencia de proteinuria o hematuria en el sedimento de orina.

Estas variables están recogidas en un índice conocido como SLEDAI y cuya puntuación advierte de la actividad de la enfermedad.

Recuerda

- Hay que tener en cuenta que los títulos de ANA, una vez empleados para el diagnóstico, no tienen valor como predictor de actividad o marcador de mal pronóstico.

9.5. Diagnóstico

El diagnóstico del LES se realiza, al igual que en otras enfermedades reumáticas, en base a las **manifestaciones clínicas** y los **hallazgos de laboratorio** del paciente (como la presencia de determinados autoanticuerpos o el consumo de complemento).

Existen diferentes **criterios de clasificación** desarrollados con una finalidad de investigación como los de *American College of Rheumatology* (ACR) de 1997, los de *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) de 2012 en los que debe cumplirse un mínimo de 4 criterios (al menos uno clínico y otro de laboratorio) y los ACR/EULAR de 2019 que también permiten detectar pacientes con enfermedad precoz y han demostrado la sensibilidad y especificidad más alta (**Tabla 9.5**).

Actualmente, son **7 criterios clínicos y 3 inmunológicos**, siendo el ANA positivo (alguna vez en la vida del paciente) un criterio de entrada. Cada categoría está ponderada desde 2 a 10 puntos, y los pacientes pueden ser



DOMINIO CLÍNICO		PUNTUACIÓN	CRITERIOS INMUNOLÓGICOS		PUNTUACIÓN
Constitucional	Fiebre	2	SAF	ACL IgG / B2GP1 o anticoagulante lúpico	2
Cutáneo	Alopecia no cicatricial	2	Complemento	Consumo de C3 o C4 Consumo de C3 o C4	3 4
	Úlceras orales	2			
	Lupus cutáneo subagudo/lupus discoide	4			
	Lupus cutáneo agudo	6			
Artritis	Artritis en 2 o más articulaciones	6	Anticuerpos	Anti-ADN ds Anti-Sm	6 6
Neurológico	Delirium	2			
	Psicosis	3			
	Convulsiones	5			
Serositis	Derrame pleuropericárdico	5			
	Pericarditis aguda	6			
Hematológico	Leucopenia	3			
	Trombopenia	4			
	Anemia hemolítica	4			
Renal	Ratio proteínas/creatinina urinario > 0,5	4			
	Nefritis lúpica II o V	8			
	Nefritis lúpica III o IV	10			

Tabla 9.5. Nuevos criterios de 2019 de clasificación de pacientes con LES. Los ANA son un criterio de entrada (el paciente sólo puede ser considerado si tiene una titulación igual o superior a 1:80). Existen criterios clínicos e inmunológicos separados por dominios. Solo puntúa el criterio de mayor peso por cada dominio **MIR 14-15, 113**.

clasificados como lupus si reúnen 10 o más puntos (siempre que al menos haya 1 punto clínico).

Situaciones clínicas especiales

Lupus inducido por fármacos

Los fármacos más claramente relacionados con el desarrollo de esta enfermedad son la hidralacina y la procainamida, aunque también se ha relacionado con isoniácida, clorpromacina, D-penicilamina, minociclina y fármacos anti-TNF (estos dos últimos pueden positivar los anticuerpos anti-ADN de doble cadena), entre otros. Es muy común el desarrollo de ANA sin llegar a producir clínica (Tabla 9.6).

Los pacientes presentan, semanas o meses desde el inicio del tratamiento, desarrollo de ANA, en la mayoría de tipo antihistonas. La aparición de las manifestaciones clínicas suele ser brusca, con clínica cutánea, articular o serosa.

La principal diferencia con el lupus espontáneo es la negatividad de los anticuerpos anti-ADN ds y la ausencia de afectación renal o del SNC.

El tratamiento consiste en la retirada del fármaco y corticoides en caso de persistir los síntomas.

Lupus y embarazo

La fertilidad es normal en las pacientes con LES **MIR 20-21, 72**. Sin embargo, los abortos espontáneos, prematuridad y muertes fetales alcanzan el 30-40%, especialmente en las portadoras de anticuerpos antifosfolípido, o en las pacientes con nefritis activa durante la gestación. En las pacientes con LES, se aconseja que el embarazo se produzca con la enfermedad en remisión. En este sentido, se recomiendan como método anticonceptivo las medidas físicas, evitando los dispositivos intrauterinos y los anticonceptivos orales (evitar sobrecarga estrogénica por aumento del riesgo cardiovascular y de trombosis).

Durante el embarazo, si se precisan corticoides, deben evitarse los de vida media prolongada (dexametasona, betametasona), ya que no son inactivados por la 11-β-deshidrogenasa 2 placentaria y, por tanto, atraviesan la barrera placentaria; solo estarían indicados cuando se pretendiera que estos tuviesen algún efecto terapéutico sobre el feto (miocarditis y bloqueo cardíaco fetal). Se debe procurar evitar durante el embarazo AINE e inmunosupresores, y en su caso usar dexametasona. La HCQ se recomienda durante el embarazo, ya que disminuye el número de brotes y mejora el pronóstico. En general, el resto de los tratamientos inmunosupresores están contraindicados durante el embarazo por ficha técnica (aunque si se precisa, se puede emplear azatioprina).

En algunos casos se desarrollan brotes de la enfermedad, o incluso su debut, durante el período posparto.

	EPIDEMIOLOGÍA	CLÍNICA	ANTICUERPOS	INICIO
Lupus eritematoso sistémico	Predominio femenino (9:1) Edad fértil	Articular, serosa, cutánea, renal, pulmonar, SNC	ANA (98%) Anti-ADN ds, anti-Sm	Inicio progresivo
Lupus inducido por fármacos	No predominio sexual	No afectación SNC, ni renal	ANA 100% No anti-ADN ds ni anti-Sm Antihistona+	Inicio abrupto (semanas o meses después del consumo del fármaco)

Tabla 9.6. Lupus inducido por fármacos frente a LES.

Lupus neonatal

Se produce en un pequeño porcentaje (menos del 5%) de los recién nacidos de madres portadoras de anticuerpos anti-Ro **MIR 20-21, 120** y/o anti-La, ya se trate de síndrome de Sjögren o LES, y hasta el 17% se produce en recién nacidos de madres sanas con anticuerpos anti-Ro circulantes **MIR 17-18, 168**.

Las manifestaciones clínicas consisten en la aparición de lesiones cutáneas similares a las del LECS en áreas fotoexpuestas a partir de los 2 meses de vida, bloqueo AV permanente y alteraciones hematológicas (predominantemente trombopenia). La causa es el paso de anticuerpos desde la madre al feto. Estos se mantienen durante 6 meses, negativizándose posteriormente, momento en que las lesiones cutáneas desaparecen. Es excepcional que estos niños desarrollen una enfermedad autoinmunitaria en la edad adulta.

Mientras que las lesiones cutáneas y las alteraciones hematológicas son reversibles, el bloqueo AV es irreversible.

Recuerda

- El lupus neonatal únicamente aparece en el 5% de los casos de madres con anticuerpos anti-Ro y/o anti-La, aun sin que estas presenten síntomas compatibles con ningún trastorno autoinmune.

Pronóstico

El principal factor que condiciona la supervivencia del paciente durante la primera década de la enfermedad es la afectación renal y las complicaciones infecciosas, aunque el riesgo de infección está presente a lo largo de todo el curso de la enfermedad.

Según pasan los años, se incrementa el riesgo cardiovascular derivado de la arteriosclerosis secundaria al tratamiento corticoideo prolongado y a la inflamación crónica **(Figura 9.5)**.

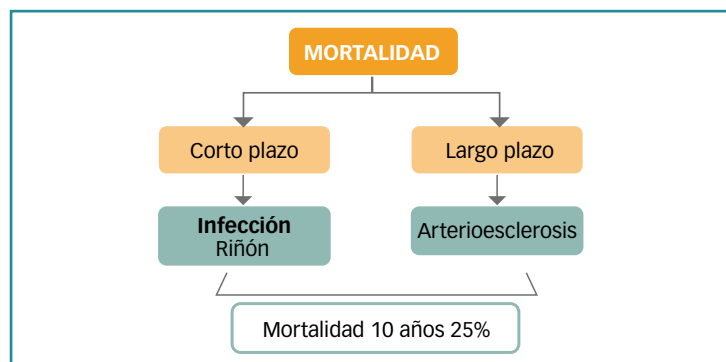


Figura 9.5. Pronóstico del lupus.

9.6. Tratamiento

El tratamiento debe ser individualizado, dada la variabilidad clínica de la enfermedad. Como concepto general, se manejarán los brotes con corticoides, con diferentes dosificaciones en función del grado de afectación.

Dados los terribles efectos adversos de estos fármacos a largo plazo, se debe minimizar su dosis acumulada, con lo que se tenderá a utilizar la dosis mínima que permita controlar los síntomas y, si es necesario, otros fármacos ahorradores de esteroides, menos tóxicos a largo plazo, pero de acción más lenta que permitan controlar la enfermedad. Para ello, es útil distinguir entre aquellas manifestaciones que suponen compromiso vital (graves), y aquellas que no lo suponen (leves) **(Tabla 9.7)**.

MANIFESTACIONES	TRATAMIENTO
Todos los pacientes	Protección solar Vacunaciones actualizadas Suplementación de vitamina D Control estricto de factores de riesgo cardiovascular (ejercicio físico, tabaquismo, peso, HTA, dislipemias y diabetes) Hidroxicloroquina (200-400 mg al día) salvo contraindicación
Leves	HCQ AINE Corticoides en dosis bajas Metotrexato/azatioprina
Moderadas	HCQ Corticoides hasta dosis medias Inmunosupresores (metotrexato, azatioprina, micofenolato, tacrolimus) Belimumab
Graves	HCQ Corticoides hasta dosis altas o pulsos Ciclofosfamida Rituximab

Tabla 9.7. Tratamiento de las manifestaciones del lupus eritematoso sistémico. Algunas manifestaciones son fácilmente clasificables como graves (neurolupus, neumonitis o nefritis) pero otras pueden ser clasificadas como leves o moderadas dependiendo de la intensidad con la que aparezcan o el requerimiento de tratamiento **(Figura 9.6)** para su resolución.

Tratamiento de las manifestaciones leves-moderadas

El fármaco de elección en el LES siempre que no haya contraindicación es la hidroxicloroquina (HCQ) en todas sus fases y en los diferentes grados de gravedad **MIR 15-16, 138**. Además, pueden emplearse AINE (teniendo en cuenta el aumento de riesgo cardiovascular y su toxicidad gastrointestinal y renal) y/o los corticoides a dosis bajas ($\leq 7,5$ mg/día de prednisona o equivalente) o medias. Hay que tener en cuenta la toxicidad retiniana de la HCQ, que requiere controles oftalmológicos al menos una vez al año.

Raramente, se ha asociado a lesiones cutáneas y miopatía farmacológica. En el caso de los síntomas cutáneos, es fundamental la fotoprotección, y pueden administrarse corticoides tópicos. La HCQ es también útil en este contexto clínico.

En caso de que las manifestaciones leves sean persistentes o refractarias a tratamiento puede emplearse inmunomoduladores como metotrexato (especialmente en casos de artritis o afectación cutánea persistente) o azatioprina (sobre todo en casos de afectación hematológica).

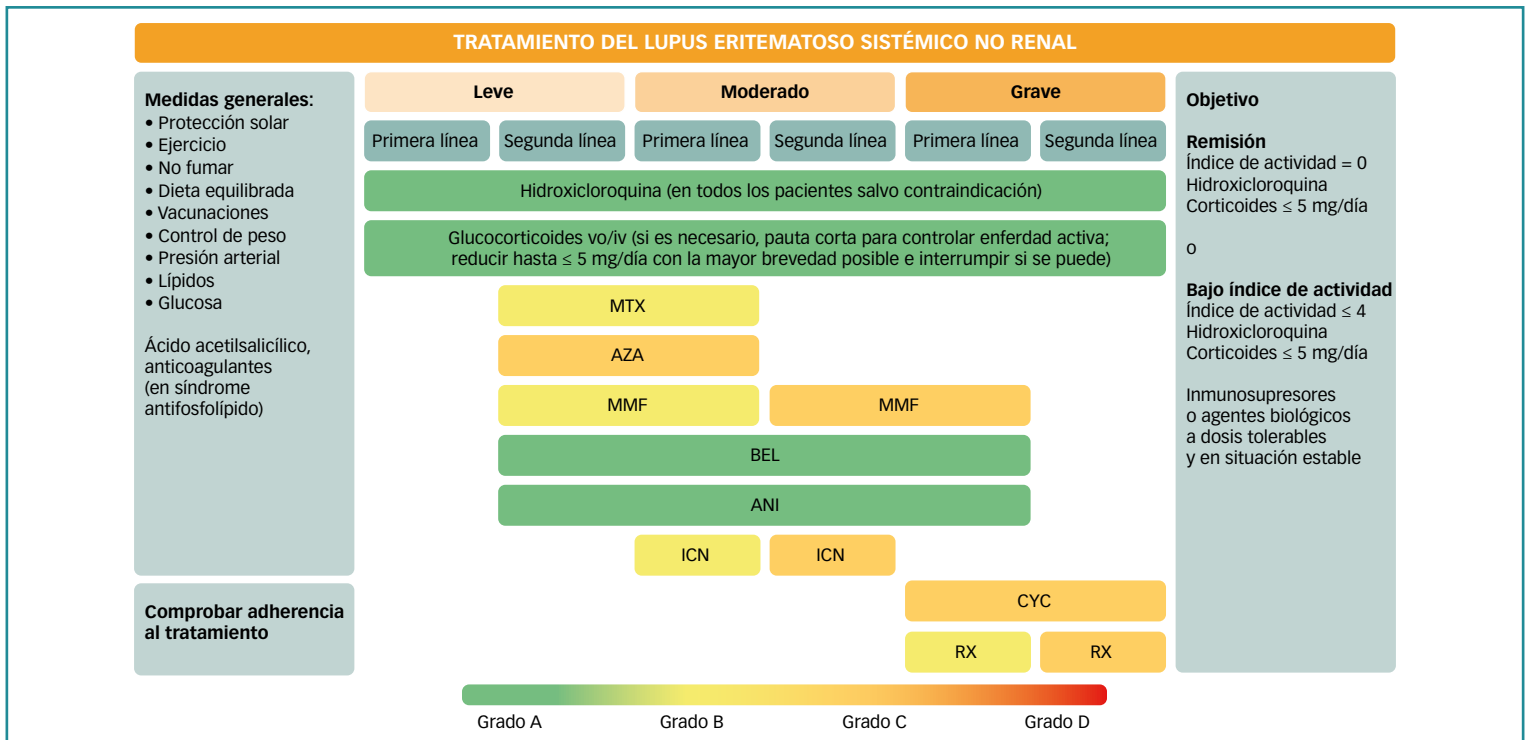


Figura 9.6. Esquema de tratamiento en pacientes con lupus eritematoso sistémico no renal.

ANI: anifrolumab; AZA: azatioprina; BEL: belimumab; CYC: ciclofosfamida; ICN: inhibidores de la calcineurina; MMF: micofenolato de mofetilo; MTX: metotrexate; RX: radioterapia.

Las terapias biológicas como el anifrolumab (dirigido contra el receptor del interferón) y el belimumab (anti-BLYS: inhibidor del factor estimulador de los linfocitos B) también tienen un papel importante en estos casos.

Recordar

- Para el tratamiento de la artritis del LES son útiles los AINE, los corticoides en dosis bajas y los antipalúdicos. En casos persistentes, al igual que en la AR, puede emplearse el metotrexato.

Recordar

- El belimumab (anticuerpo monoclonal anti-BLYS) está aprobado en formas leves-moderadas con alta actividad de la enfermedad, con síntomas refractarios al tratamiento convencional. No será de elección para el tratamiento de las manifestaciones graves.

Tratamiento de las manifestaciones graves

Si existe riesgo vital u orgánico (afectación del SNC, neumonitis, nefritis entre otros) es preciso un tratamiento agresivo. Inicialmente se emplearán dosis altas de corticoides (0,5-1 mg/kg/día de prednisona o equivalente) o bolos/ pulsos de corticoides (500-1.000 mg i.v. de metilprednisolona durante 3-5 días). Los corticoides en este rango de dosis activan su mecanismo de acción no genómico y son extraordinariamente rápidos en actuar.

En la mayoría de las ocasiones se asociarán otros fármacos potentes o inmunosupresores con el objetivo de poder bajar la dosis de corticoide de forma más rápida y efectiva, evitando rebotes. Los más utilizados son el micofenolato (útil en manifestaciones más graves como la nefritis o la afectación neurológica), el rituximab (especialmente en afectación hematológica grave), las inmunoglobulinas, reservando la ciclofosfamida en pulsos i.v. para ocasiones en las que peligre la vida del paciente, por su rapidez de acción y potencia. Una vez inducida una remisión, se buscará cambiar este por otros inmunosupresores menos tóxicos a largo plazo. La lesión donde más eficacia ha mostrado la ciclofosfamida asociada a glucocorticoides es en la nefritis clase IV.

El micofenolato es una alternativa eficaz al tratamiento con ciclofosfamida de la nefritis lúpica, en la que además se ha demostrado que la terapia combinada con belimumab o con inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y voclosporina) permite alcanzar la remisión renal en un mayor porcentaje de pacientes.

No obstante, existen otras manifestaciones clínicas que no responden a la inmunosupresión:

- El manejo de las manifestaciones trombóticas o los abortos de repetición asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolípido suelen precisar tratamiento anticoagulante de forma indefinida o en su defecto, antiagregación.
- Algunas manifestaciones neuropsiquiátricas no son sensibles al tratamiento corticoideo o inmunosupresor. De hecho, los corticoides pueden producir o empeorar las alteraciones de tipo psicótico.
- En la afectación renal, en sus fases avanzadas, cuando las alteraciones histológicas son crónicas y, por tanto, no reversibles, los tratamientos que resultaban eficaces en las fases iniciales de la glomerulonefritis proliferativa difusa (corticoides en dosis altas y ciclofosfamida) no son útiles. En esa fase, el tratamiento debe dirigirse a las manifestaciones extrarrenales. Cuando se alcance la insuficiencia renal terminal, se tratará con diálisis o trasplante renal.

La supervivencia de los pacientes con LES tratados con estos procedimientos es similar a la de los pacientes con insuficiencia renal derivada de otras glomerulonefritis.

9.7. Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una trombofilia mediada por anticuerpos antifosfolípido, que son detectables hasta en un 1-5% de la población general. Se define por la coexistencia de trombosis y/o patología obstétrica y la presencia de dichos anticuerpos, lo que ocurre en menos de 1/3 de los casos. Cuando aparece de forma aislada, se puede hablar de SAF primario, pero lo más habitual es que se encuentre dentro de otra enfermedad (lo más frecuente es en pacientes con LES), tratándose entonces de SAF secundario. Es más usual en mujeres.

■ Manifestaciones clínicas

Destacan las siguientes:

- **Trombosis.** Pueden ser tanto arteriales como venosas. Las más comunes son las trombosis venosas profundas de los miembros inferiores, que pueden generar tromboembolismos pulmonares. Son también frecuentes los fenómenos trombóticos arteriales cerebrales.
- **Abortos.** Pueden producirse en cualquier momento del embarazo. Al igual que en las mujeres sanas, son más frecuentes en el primer trimestre de gestación, aunque a partir de la semana 10 son más específicos. Se incluyen los abortos debidos a eclampsia o preeclampsia grave.
- **Otras manifestaciones clínicas asociadas** son: livedo reticularis, valvulopatía, migrañas, artralgias y/o artritis, trombopenia o anemia hemolítica.
- **Síndrome antifosfolípido catastrófico.** Se trata de una emergencia. Se define como aquella patología que se manifiesta como múltiples trombosis orgánicas (3 o más órganos afectados) con afectación microtrombótica de al menos un órgano, la cual se desarrolla a lo largo de 7 días en un paciente con anticuerpos antifosfolípido persistentemente positivos. En ocasiones es la forma de debut y presenta una alta morbilidad. Se puede manifestar en forma de distrés respiratorio con insuficiencia renal aguda, hemorragia alveolar difusa, encefalopatía y hemorragia suprarrenal. Su tratamiento se basa en dosis altas de corticosteroides, anticoagulación, inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis. El eculizumab, por su inhibición sobre el complemento (C5a), también se ha pautado en este contexto con resultados variables.

Recuerda

- Si una mujer presenta abortos de repetición debe descartarse un SAF obstétrico. La anticoagulación restaura la posibilidad de gestación a término en la mayoría de pacientes.

■ Diagnóstico

El diagnóstico se establece mediante los criterios que se muestran en la **Tabla 9.8**, requiriendo la presencia de al menos 1 criterio clínico y otro analítico **► MIR 21-22, 183; MIR 14-15, 85**.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	ALTERACIONES ANALÍTICAS
Trombosis arterial o venosa Abortos: • ≥ 1 aborto después de la semana 10 • ≥ 3 abortos consecutivos antes de la semana 9 • ≥ 1 aborto después de la semana 34 debido a eclampsia o preeclampsia	En 2 o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia: • Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM • Anticoagulante lúpico • Anti-β2-glicoproteína 1 (IgG o IgM)
El diagnóstico se establece cuando se presente un criterio clínico acompañado de un criterio analítico	

Tabla 9.8. Criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido.

Recuerda

- Si un paciente con aumento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) no responde a la infusión de plasma (como sería de esperar, si la causa fuese un déficit de factores de la coagulación), habría que investigar la presencia de anticoagulante lúpico.

■ Tratamiento

Existe controversia en cuanto al tratamiento de personas con presencia de 1 o más de los anticuerpos correspondientes en ausencia de manifestaciones clínicas. En general, se tiende a no antiagregar a estas personas, ya que no se ha demostrado que la antiagregación disminuya el riesgo de trombosis. En casos de positividad simultánea para los 3 anticuerpos o con LES asociado, la antiagregación parece beneficiosa. De hecho, en aquellos pacientes con LES, parece que el tratamiento con HCQ también es beneficioso.

La **Tabla 9.9** muestra la actitud terapéutica más habitual.

NO EMBARAZADA	
Presencia de anticuerpos antifosfolípido sin clínica asociada	Nada o AAS
Trombosis	Anticoagulación mantenida con INR: • 2-3 si trombosis venosa • 2,5-3,5 si eventos arteriales
EMBARAZADA	
Presencia de anticuerpos antifosfolípido sin clínica asociada (trombosis o abortos previos)	Nada o AAS
Trombosis o abortos previos	HBPM $\pm$ AAS

Tabla 9.9. Tratamiento del síndrome antifosfolípido **► MIR 22-23, 73**.



Casos clínicos

Paciente varón de 48 años que acude a consultas de Reumatología refiriendo sensación de manos hinchadas con dificultad para movilizarlas por las mañanas desde hace 2 semanas. El cuadro comenzó después de pasar un día soleado en el campo y recuerda haber presentado tres episodios previos similares el último año que se resolvieron con el uso de AINE; en algunos de ellos, también recuerda exposición solar previa. Asocia un eritema en cara que respeta los surcos nasogenianos, así como dificultad para concentrarse en el trabajo en los últimos meses con frecuentes olvidos. A la exploración física se objetiva la presencia de artritis leve en las articulaciones MCF e IFP de ambas manos. ¿Cuál sería el diagnóstico más probable?, ¿qué prueba inmunológica solicitaría para apoyar dicho diagnóstico?, ¿qué tratamiento instauraría en este momento de la evolución?

- 1) Porfiria cutánea tarda, biopsia cutánea, metotrexato.
- 2) Lupus eritematoso sistémico, ANA y complemento, prednisona a dosis de 60 mg diarios y azatioprina.
- 3) Lupus eritematoso sistémico, ANA y complemento, prednisona a dosis < 20 mg diarios e hidroxycloquina 400 mg diarios.
- 4) Dermatomiositis, enzimas de destrucción muscular, prednisona a dosis altas y metotrexato.

RC: 3

Mujer de 30 años diagnosticada de LES de acuerdo con artritis intermitente, *rash* malar, trombopenia y leucopenia persistentes, e inmunología compatible (ANA con anti-Ro, anti-Sm y antihistona); recibe tratamiento de forma habitual con hidroxycloquina con buen control, pero lo ha suspendido durante seis meses por haber estado fuera del país por motivos laborales. Acude a consulta para revisión, refiriendo encontrarse mal con astenia y febrícula diaria desde hace un mes, junto con aparición de *rash* malar y dolor articular progresivo. Asocia una disnea de pequeños esfuerzos de aparición paulatina en los últimos tres meses. A la exploración física se objetiva eritema facial que respeta el surco nasogeniano, junto con una poliartritis en manos, y llama la atención la presencia de crepitantes en ambas bases pulmonares a la auscultación. Se realiza una analítica urgente donde se pueden ver 1.200 leucocitos con linfopenia, hemoglobina 10,3, plaquetas 100.000 y marcada elevación de VSG y PCR. En la inmunología se aprecia un consumo de complemento, y en la radiografía de tórax urgente un patrón pulmonar intersticial en ambas bases, que no estaba presente en la radiografía de hace un año. ¿Qué le está sucediendo a esta paciente y cómo la trataría en este momento?

- 1) Se trata de una pleuritis como manifestación de su LES y le administraría AINE, reintroduciendo hidroxycloquina.
- 2) Probablemente se trata de una neumonía bilateral y le iniciaría tratamiento con levofloxacino.
- 3) Es probable que se trate un brote grave de LES con desarrollo de neumonitis, por lo que le administro prednisona a dosis altas y me planteo un fármaco más potente como azatioprina o micofenolato, además de reintroducir su hidroxycloquina.
- 4) Se trata de un brote grave de LES con desarrollo de neumonitis, por lo que le administro prednisona a dosis altas y belimumab intravenoso.

RC: 3

Respecto a los anticuerpos anti-Ro, señale la respuesta incorrecta:

- 1) Se asocian con síndrome de Sjögren.
- 2) Se asocian con trombosis venosas y arteriales.
- 3) Se asocian con lupus cutáneo subagudo.
- 4) Se asocian con lupus neonatal y bloqueo cardíaco.

RC: 2

Mujer de 35 años sin factores de riesgo cardiovascular, con historia de una muerte fetal de 20 semanas, que presenta un infarto de la cerebral media derecha. En la exploración física, llama la atención la presencia de *livedo reticularis*. En el estudio de coagulación se observa un alargamiento del APTT. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- 1) Poliarteritis nodosa.
- 2) Micropoliangitis.
- 3) Hemofilia.
- 4) Síndrome antifosfolípido.

RC: 4

Una mujer de 32 años consulta por un episodio de hemiparesia izquierda sugerente de ictus. Entre sus antecedentes, refiere un hábito tabáquico, no se ha documentado hipertensión ni hiperglucemia, ha tenido un episodio previo de amaurosis *fugax* y dos episodios de tromboflebitis en extremidades inferiores. No refiere antecedentes quirúrgicos, ni ingesta de medicación. Ha tenido tres abortos espontáneos. El hemograma y el estudio de coagulación son normales. La función hepática y renal y los electrolitos son normales. El colesterol total es de 260 mg/dL (normal < 240) y los triglicéridos de 160 mg/dL (normal < 150). La TC en la fase aguda no aporta datos significativos. ¿Cuál sería su planteamiento?

- 1) Se trata de una endocarditis infecciosa a partir de una tromboflebitis séptica. Iniciaría tratamiento antibiótico empírico, en espera de los cultivos.
- 2) El cuadro corresponde a un accidente aterotrombótico en una paciente con una hiperlipemia familiar. El origen más probable es la carótida. Solicitaría un estudio de troncos supraórticos. Iniciaría tratamiento hipolipemiante.
- 3) Dada la edad, se trata de una enfermedad desmielinizante. Solicitaría una resonancia magnética cerebral.
- 4) El primer diagnóstico sería el de síndrome antifosfolípido. Solicitaría una determinación de anticuerpos anticardiolipina.

RC: 4

Casos clínicos

Paciente de 36 años, con antecedentes de esplenectomía por trombocitopenia a los 22 años y 4 abortos, el último seguido de un cuadro de trombosis venosa profunda. Desde hace unas 8 semanas, presenta un cuadro de artralgias generalizadas, astenia, abultamientos ganglionares y fiebre. ¿Cuál de las siguientes pruebas de laboratorio cree de mayor utilidad para llegar al diagnóstico?

- 1) Factor reumatoide y anticuerpos antinucleares.
- 2) Anticuerpos antinucleares y anticardiolipina.
- 3) Anticuerpo anti-ADN nativo y anti-Ro (SSA).
- 4) Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) y antihistonas.

RC: 2



10 Esclerosis sistémica

Orientación MIR

Tradicionalmente lo que más se ha preguntado ha sido el hecho de diferenciar las formas de esclerodermia difusa y limitada (**Tabla 10.1**). Cada vez es más importante identificar los principales anticuerpos y sus asociaciones, así como las principales complicaciones que llevan a la morbilidad y mortalidad de la enfermedad.

Preguntas MIR

- MIR 23-24, 173
- MIR 22-23, 172; MIR 22-23, 175
- MIR 20-21, 118; MIR 20-21, 119
- MIR 19-20, 158; MIR 19-20, 167
- MIR 14-15, 112
- MIR 13-14, 11; MIR 13-14, 12

Conceptos clave

- El fenómeno de Raynaud suele ser la primera manifestación de la esclerosis sistémica (ES).
- Cuando el fenómeno de Raynaud se asocia a ES (Raynaud secundario), suele ser de inicio después de los 25 años y asocia alteraciones capilarescópicas (megacapilares y pérdida de densidad capilar), ANA positivos y en ocasiones lesiones tróficas.
- La afectación gastrointestinal (hipomotilidad) es la afectación visceral más frecuente en la ES.
- Las formas cutáneas limitadas (distal a codos y rodillas, cara) se asocian a anticentrómero e hipertensión arterial pulmonar.
- Las formas cutáneas difusas (proximal a codos y rodillas, tronco) se asocian a anti-Scl-70 y enfermedad pulmonar intersticial difusa.
- Los anticuerpos anti-RNA polimerasa III se asocian a formas difusas, alto riesgo de crisis renal, y mayor riesgo de neoplasia.
- La crisis renal es una forma de hipertensión arterial maligna, se asocia a formas cutáneas difusas, suele darse en los primeros años de la enfermedad y puede precipitarse por el uso de corticoides.
- La principal causa de muerte en la actualidad es la pulmonar (EPID, HAP).
- El tratamiento se centra en cada una de las manifestaciones. En caso de Raynaud, úlceras digitales e hipertensión arterial pulmonar, se basa en vasodilatadores. En caso de EPID, se basa en inmunosupresores. En caso de crisis renal, se basa en IECA.
- Para diagnosticar a un paciente de EMTC es necesaria la detección de anti-RNP (U1-RNP).

10.1. Definición

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad multiorgánica que se caracteriza por la fibrosis de la piel y múltiples órganos internos, y por alteraciones de la microcirculación.

Una de sus manifestaciones más constantes es el engrosamiento cutáneo, por lo que, a menudo, se la denomina esclerodermia. Entre los órganos que pueden verse afectados se encuentran el tubo digestivo, el pulmón y el riñón, entre otros.

10.2. Epidemiología

Tiene un pico de incidencia entre los 30 y los 50 años y es más frecuente en mujeres (7:1), como la mayoría de enfermedades autoinmunes sistémicas. La distribución es mundial, aunque con variaciones geográficas, siendo más agresiva en la población negra y latinoamericana.

10.3. Etiopatogenia

Aunque su etiopatogenia exacta es desconocida, se conocen múltiples factores que participan o favorecen su aparición (multifactorialidad):

- **Factores genéticos.** Se asocia con diferentes haplotipos del sistema HLA, y existe mayor prevalencia en algunos grupos étnicos (máxima incidencia conocida en indios choctaw).
- **Factores ambientales.** La exposición a diferentes agentes puede generar manifestaciones esclerodermiformes (cloruro de polivinilo, hidrocarburos, implantes de silicona...). No obstante, la única asociación establecida ha sido entre la **sílice** y casos de ES en varones.
- **Factores inmunológicos.** Aunque existe una alteración de la inmunidad humoral, que queda reflejada en la presencia constante de anticuerpos, la inmunidad celular también está alterada..

La hipótesis patogénica consiste en que un agente nocivo, desconocido, interactuaría con la célula endotelial y esto desencadenaría a su vez la activación de diferentes células inmunitarias. Esta respuesta conduciría al **daño endotelial** predominando **fenómenos de vasoconstricción e isquemia** con una mayor síntesis de endotelina 1 y menor de prostaciclina y óxido nítrico, y **activaría de forma incesante a los fibroblastos**, liberando colágeno en cantidad exagerada con la consiguiente fibrosis.

10.4. Manifestaciones clínicas

■ Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud es una manifestación muy frecuente (90-95%), en la mayoría de los casos es el síntoma inicial de la enfermedad y puede estar presente durante años antes de que se desarrolle el resto de las manifestaciones clínicas.

Se trata de un vasoespasmo con etapas sucesivas de **palidez, cianosis y rubor** (no siempre suceden las tres fases). Se suele desencadenar con la **exposición al frío (Figura 10.1)**, aunque puede aparecer con el estrés e incluso de forma espontánea.

La localización más habitual es en los dedos de las manos, aunque puede darse en dedos de los pies y otras regiones acras. Los pacientes suelen referir parestesias debidas a la isquemia e incluso dolor si el episodio es intenso y prolongado.

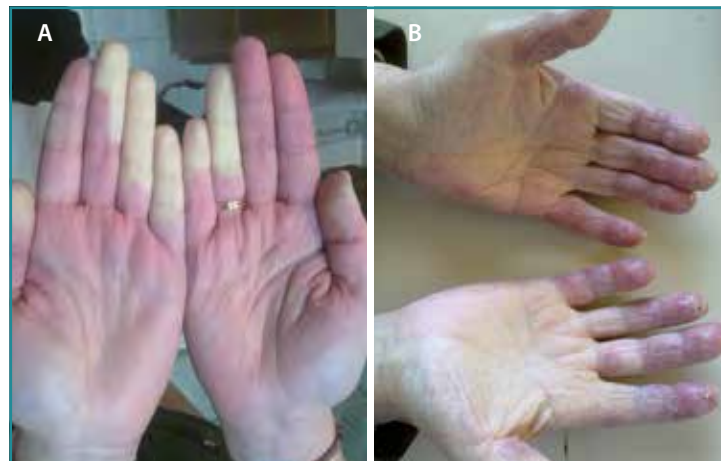


Figura 10.1. Fenómeno de Raynaud, con palidez (A) y cianosis (B).

El fenómeno de Raynaud puede ser **primario** o benigno (enfermedad de Raynaud) o **secundario (manifestación de otra enfermedad, la más frecuente la ES)**. Las formas secundarias suelen ser más agresivas y pueden provocar **lesiones tróficas** en el pulpejo de los dedos ("úlceras en mordedura de rata"), incluso necrosis digital (**Figura 10.2**).

Sin embargo, las lesiones tróficas son poco frecuentes al inicio, y **sospecharemos fenómeno de Raynaud secundario cuando el inicio sea por encima de los 25 años, se detecten ANA y/o existan alteraciones capilarescópicas**, especialmente megacapilares y pérdida de densidad capilar

► MIR 19-20, 167 .



Figura 10.2. Úlceras digitales y amputación digital secundaria.

■ Manifestaciones cutáneas

La afectación cutánea es una constante de la enfermedad (a excepción de los casos de ES sin esclerodermia), y afecta al 95% de los pacientes.

Tiene lugar inicialmente una fase edematosa, en la que se produce una tumefacción de los dedos de las manos (*puffy fingers*) que se acompaña de eritema y progresa en sentido proximal. Este edema va adquiriendo una consistencia progresivamente mayor, de forma que se alcanza la fase indurativa, en la que la piel, además de engrosada, se vuelve tirante. Después de años de evolución, la piel se adelgaza en la denominada fase atrófica.



El curso de estas fases es gradual y lentamente progresivo en las formas con afectación cutánea limitada. Cuando se ven afectados los dedos de las manos, se denomina **esclerodactilia**. La rapidez en la evolución de los cambios cutáneos se correlaciona con la gravedad de la afectación visceral.

Estas alteraciones hacen que en las extremidades se limite la movilidad y aparezcan **contracturas en flexión**. En la cara se produce falta de expresividad y limitación de la apertura bucal (microstomía) con surcos peribucales marcados, perpendiculares a los labios.

Las alteraciones cutáneas afectan a los anejos, produciendo alopecia y desaparición de las glándulas sudoríparas, originando una piel áspera y seca y, a menudo con prurito.

También se pueden encontrar hiperpigmentación o hipopigmentación y **telangiectasias** (75%). Otra manifestación cutánea es la calcinosis en forma de depósitos cálcicos localizados en tejido celular subcutáneo. Estos depósitos pueden romperse, permitiendo la salida de material cálcico.

Anatomopatológicamente aparece una epidermis adelgazada con una dermis donde unos haces compactos de colágeno emiten unas proyecciones digitiformes que unen firmemente la dermis a los tejidos subyacentes.

■ Manifestaciones musculoesqueléticas

Más de la mitad de los pacientes presentan dolor, tumefacción y rigidez, e incluso algunos desarrollan una poliartritis simétrica similar a la AR, aunque con un carácter menos inflamatorio y, por tanto, con menor tendencia a producir erosiones.

En fases relativamente precoces se pueden producir **engrosamientos tendinosos**, dando lugar a **roces tendinosos** y dolor con el movimiento, e incluso por un síndrome del túnel del carpo.

En fases avanzadas, las alteraciones musculares son secundarias a la afectación cutánea, de forma que se produce una atrofia muscular secundaria a la limitación de la movilidad, que genera las **contracturas por flexión**. Es menos habitual el desarrollo de una auténtica miopatía inflamatoria (MI), aunque existen formas de asociación ES-MI con anticuerpos específicos.

Las alteraciones radiológicas más características son las calcificaciones de partes blandas y, sobre todo, la acroosteólisis (reabsorción de los penachos de las falanges distales).

■ Manifestaciones gastrointestinales

Son las manifestaciones viscerales más frecuentes (90%):

- **Esófago**. Es la parte **más frecuentemente afectada** y se da en forma de **trastornos motores** que se diagnostican por manometría. La manifestación más frecuente es la **hipotonía del esfínter esofágico inferior**, dando lugar a **enfermedad por reflujo gastroesofágico**. Por otro lado, también puede aparecer aperistalsis del cuerpo esofágico, lo que empeora la sintomatología (disfagia, dolor torácico).

- **Estómago**. La mayoría de las veces es asintomática. Consiste en una disminución del peristaltismo (**gastroparesia**) que puede producir sensación de plenitud posprandial y en ocasiones náuseas y vómitos. Pueden aparecer telangiectasias con aspecto de **watermelon stomach** que dan lugar a sangrado crónico con ferropenia asociada, aunque también es posible el sangrado agudo.
- **Intestino delgado**. La alteración de la motilidad del intestino delgado puede ocasionar diferentes grados de **estreñimiento**, hasta un verdadero íleo paralítico. Es frecuente el **sobrecrecimiento bacteriano** (meteorismo, diarrea), que en ocasiones asocia **síndrome malabsorbtivo** (pérdida de peso, anemia). Una manifestación menos frecuente es la neumatosi cistoide (áreas radiolucientes en la pared intestinal), que puede dar lugar a cuadros de neumoperitoneo.
- **Intestino grueso**. De forma similar se asocia a **estreñimiento** y, con menor frecuencia, la pérdida del tono del músculo liso puede llevar a **divertículos** de boca ancha, **incontinencia fecal** y **prolapso rectal**.
- **Alteración hepática**. En las formas de **ES limitada**, la elevación de fosfatasa alcalina y/o GGT deben hacernos sospechar **colangitis biliar primaria**, asociación conocida como **síndrome de Reynolds**.

Recuerda

- La manifestación visceral más frecuente es la digestiva por hipomotilidad (enfermedad por reflujo gastroesofágico y estreñimiento).

■ Manifestaciones pulmonares

Se trata de la **segunda afectación visceral más frecuente** y suponen la **principal causa de muerte**.

Distinguimos principalmente dos tipos:

- **Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)**. Se presenta con mayor frecuencia en las formas de afectación cutánea difusa (50-80%). Se caracteriza por disnea, tos seca y crepitantes secos. La radiografía simple puede ser normal al inicio, siendo más sensibles las **pruebas de función respiratoria** (patrón restrictivo con disminución de FVC y DLCO) y la **tomografía de alta resolución** (TCAR), que puede diferenciar la EPID de neumonías aspirativas por la ERGE. En estos mismos pacientes existe un mayor riesgo de **cáncer de pulmón**, tanto adenocarcinoma como epidermoide (cáncer más frecuente en la ES).
 - **Hipertensión arterial pulmonar (HAP)**. Se presenta con mayor frecuencia en las formas de afectación cutánea limitada (8%). Se puede cribar mediante **ecocardiografía**, pero su diagnóstico definitivo requiere **cateterismo derecho**. El **NT-proBNP** puede utilizarse como marcador precoz, incluso en pacientes asintomáticos, y se relaciona con la gravedad ▶ MIR 19-20, 158.
- En la actualidad contamos con herramientas de cribado como el **protocolo DETECT**, que consta de 2 fases: en la primera calcula el riesgo de HAP y estima si hay indicación de ecocardiograma en base a 6 variables (anticuerpos anticentrómero, telangiectasias, NT-pro-BNP, eje derecho en ECG, relación FVC/DLCO y ácido úrico). En caso de que así sea, en una segunda fase se añaden marcadores ecográficos (área de la aurícula derecha y velocidad de regurgitación tricuspídea) y estima si hay indicación de cateterismo derecho.

En el manejo de los pacientes con ES, se deben realizar al inicio al menos radiografía de tórax, pruebas de función respiratoria incluyendo difusión y ecocardiograma. **Anualmente** se repetirán las **pruebas** de función respiratoria y el ecocardiograma ► **MIR 20-21, 118**, si bien este último podría quedar sujeto al resultado de herramientas de cribado como DETECT.

■ Manifestaciones cardíacas

No suelen ser clínicamente llamativas, aunque cuando aparecen se asocian a mal pronóstico. Se puede encontrar afectación miocárdica en forma de bradiarritmias (bloqueos), pericarditis (con o sin derrame), y vasoespasmismo coronario ("Raynaud coronario") con la característica "necrosis en banda".

■ Manifestaciones renales

La **crisis renal esclerodérmica** consiste en una forma de **hipertensión arterial maligna con insuficiencia renal rápidamente progresiva** y datos analíticos de **microangiopatía trombótica**. Al igual que la EPID es más frecuente en pacientes con esclerodermia difusa (5-20%), **especialmente en los primeros 5 años** de la enfermedad ► **MIR 22-23, 175** y en formas muy agresivas (rápida progresión, cutánea, roces tendinosos, afectación cardíaca).

El **tratamiento con IECA** ha resultado muy eficaz, permitiendo que la causa renal deje de ser la principal causa de muerte. Los corticoides a dosis moderadas-altas (desde 15mg de prednisona/día) se han asociado con mayor riesgo de crisis renal ► **MIR 23-24, 173; MIR 22-23, 172; MIR 14-15, 112**.

Recordar

- Las crisis renales consisten en episodios de hipertensión arterial maligna con activación del SRAA y el tratamiento es el empleo de los IECA.

■ Otras manifestaciones

El **síndrome seco**, que es frecuente en etapas evolucionadas de la enfermedad, suele relacionarse con fibrosis de las glándulas exocrinas. No obstante, existen casos de *overlap* ES-Sjögren, especialmente en formas de esclerodermia limitada.

Se pueden encontrar también hipotiroidismo o hipertiroidismo, así como tiroiditis autoinmune, hipogonadismo, disfunción eréctil por fibrosis de los cuerpos cavernosos, neuropatía periférica y neuralgia del trigémino.

10.5. Clasificación

En la ES se diferencian principalmente tres formas clínicas, según el patrón de afectación cutánea. Es fundamental diferenciar las formas limitada y difusa.

- Afectación cutánea limitada**, es decir, distal a codos y rodillas, también se afecta la región facial. Tiene un pronóstico más favorable ya que la afectación visceral suele ser menos grave. Sin embargo, el pronóstico empeora cuando aparece alguna de las dos complicaciones a las que se asocia, la HAP y la CBP. El síndrome de CREST, término en desuso, incluía pacientes con afectación limitada y calcinosis, Raynaud, alteración esofágica, esclerodactilia y telangiectasias. Su marcador serológico clásico son los anticuerpos anticentrómero.
- Afectación cutánea difusa**, es decir, proximal a codos y rodillas, y puede afectar al tronco. Suele ser rápidamente progresiva. Tiene un peor pronóstico porque la afectación visceral es más extensa y grave. Su marcador serológico clásico son los anticuerpos antitopoisomerasa 1 (anti-Scl-70), que se asocian especialmente a EPID.
- Sin afectación cutánea (esclerosis sistémica sine esclerodermia)**, es un cuadro menos frecuente y de difícil diagnóstico, ya que solo presenta manifestaciones viscerales y es un diagnóstico de exclusión.

A continuación, se resumen las dos formas clínicas de infección cutánea más importantes (**Tabla 10.1**).

	LIMITADA	DIFUSA
Piel	90% progresión lenta Cara y extremidades distales	100 % progresión rápida Cara, tronco y extremidades proximal y distal
Raynaud	100% larga evolución	90% reciente aparición
Curso clínico	Lentamente progresivo	Rápidamente progresivo
Esófago	90%	80%
Afectación pulmonar	1.º Hipertensión pulmonar 2.º EPID	1.º EPID (60%) 2.º Hipertensión pulmonar
Crisis renal	< 5%	15%
Otra clínica	Sd. CREST: Calcinosis Raynaud Esófago eSclerodactilia Telangiectasias CBP	Afectación cardíaca
Anticuerpos	Anticentrómero	Anti-Scl-70 (topoisomerasa)
Pronóstico	Condicionado por afectación visceral	Malo

Tabla 10.1. Principales manifestaciones clínicas de la esclerosis sistémica.

Recordar

- La extensión de la afectación cutánea se relaciona con la gravedad de la afectación visceral.

■ Esclerodermias localizadas (exclusivamente cutáneas)

Existe un grupo de enfermedades que muestra únicamente afectación dermatológica sin componente sistémico (esclerodermia localizada o **morfea**) que debemos diferenciar de la ES.

A continuación se describen brevemente las principales formas clínicas con afectación exclusivamente cutánea:



- **Morfea en placas (Figura 10.3).** Es la forma más frecuente. Son placas nacaradas, escleróticas, de tamaño variable, que afectan fundamentalmente a zonas de presión como el tronco. Alrededor de ellas se puede observar un halo violáceo (*lilac ring*). Pueden ser edematosas al inicio, y no se adhieren a estructuras profundas. Se resuelven dejando atrofia, alteraciones de la pigmentación y ausencia de anejos.



Figura 10.3. Morfea en placas.

- **Morfea o esclerodermia lineal.** Es más frecuente en los niños. Puede afectar al cuero cabelludo y frente (*coup de sabre*) o bien a las extremidades, como una banda lineal unilateral que ocupa toda la longitud del miembro. Puede fijarse a planos profundos, limitando la movilidad, provocando atrofas musculares y, en ocasiones, produce lesiones en la cortical del hueso.
- **Morfea en gotas.** Múltiples lesiones de pequeño tamaño que afectan al cuello y el tronco, y solo están discretamente engrosadas.
- **Morfea generalizada.** Placas diseminadas por toda la superficie cutánea. Es una forma grave, con dificultad para la movilidad y atrofia muscular. Como en el resto de las formas localizadas, no hay afectación sistémica.

10.6. Diagnóstico

■ Datos de laboratorio

Los autoanticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en **más del 90% de los pacientes**. Son **muy importantes** porque asocian un fenotipo clínico y tienen valor pronóstico. Cada anticuerpo suele ser excluyente respecto a los otros (solo se detecta uno de ellos). Los principales son:

- **Anticentrómero.** Prácticamente todos los pacientes asocian forma cutánea limitada. Se asocia a HAP, úlceras digitales y calcinosis. Puede aparecer en pacientes con CBP y Sjögren sin clínica de ES.
- **Anti-Scl-70 (antitopoisomerasa 1).** Hasta dos tercios de los pacientes asocian forma cutánea difusa y afectación visceral. Se asocia principalmente a EPID, pero también a daño renal y cardíaco.
- **Otros anticuerpos.** Son menos frecuentes y se sospecharán cuando existe clínica de ES con ANA positivos (especialmente patrón nucleolar), pero anticentrómero y anti-Scl-70 negativos. Se determinan por immunoblotting y no por protocolo IFI+ELISA como los anticuerpos habituales (anticentrómero y anti-Scl-70).

- **Anti-ARN polimerasa III.** Tienen un importante valor pronóstico ► **MIR 22-23, 175** porque se asocia a formas cutáneas difusas con alto riesgo de crisis renal ► **MIR 20-21, 119** y mayor riesgo de neoplasias (valorar neoplasia oculta, especialmente mama).
- **Anti-U3-RNP (antifibrilarina).** Más frecuentes en población afroamericana. Formas difusas con afectación musculo-esquelética, HAP y EPID.
- **Th/To.** Formas limitadas con HAP, EPID y afectación cardíaca.
- **Pm-Scl.** Formas limitadas con miopatía inflamatoria (*overlap*).

Otros hallazgos habituales pueden ser la elevación de la VSG y la anemia de perfil inflamatorio.

También puede existir anemia ferropénica por sangrado crónico digestivo, megaloblástica por déficit de vitamina B12 y fólico por sobrecrecimiento bacteriano, y hemolítica microangiopática en casos de crisis renal.

En ocasiones se detecta hipergammaglobulinemia y factor reumatoide.

■ Capilaroscopia periungueal

Es una técnica no invasiva, que es útil para el estudio de la microcirculación del lecho ungueal. Resulta una herramienta muy útil en el **diagnóstico precoz de la enfermedad** y, en general, en el diagnóstico de los pacientes con fenómeno de Raynaud, ya que, en aquellos casos de Raynaud primario sin enfermedad del tejido conjuntivo asociada, habitualmente la capilaroscopia será normal (Figura 10.4).

Las dos alteraciones más específicas que definen el **patrón esclerodermiforme** en la capilaroscopia son el hallazgo de capilares muy dilatados (**megacapilares**) y **pérdida de densidad capilar** ► **MIR 13-14, 11**.

También pueden encontrarse tortuosidades, **hemorragias** “en pila de monedas” y desestructuración del lecho con fenómenos de neoangiogénesis (**capilares ramificados**).

Se denomina **preesclerodermia** a la asociación de fenómeno de Raynaud, capilaroscopia patológica y presencia de ANA sin otras manifestaciones. Supone una situación de alto riesgo de progresión a ES.

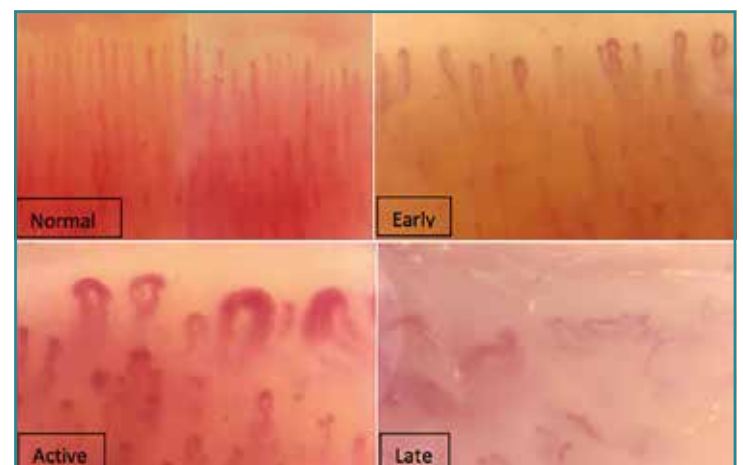


Figura 10.4. Imágenes de capilaroscopia normal (*normal*), patológica en fase precoz (*early*), patológica en fase activa (*active*) y patológica en fase tardía (*late*). (Autora: Dra. Ojeda. Fondo de imágenes de la Sociedad Española de Reumatología).

Criterios diagnósticos

Los pacientes deben obtener una puntuación de 9 o superior para ser clasificados como esclerosis sistémica (Tabla 10.2).

ÍTEM	SUBÍTEM	PUNTUACIÓN
Engrosamiento de la piel proximal a la articulación MCF de las manos (criterio suficiente)		9
Engrosamiento de la piel de los dedos (escoger subítem con mayor puntuación)	<i>Puffy fingers</i> Esclerodactilia (distal a MCF y proximal a IFP)	2 4
Lesiones en pulpejo de los dedos (escoger subítem con mayor puntuación)	Úlceras cutáneas Lesiones cicatriciales (mordedura de rata)	2 3
Telangiectasias		2
Capilaroscopia patológica		2
Manifestación pulmonar	HAP y/o EPID	2
Fenómeno de Raynaud		3
Anticuerpos específicos	Anticentrómero/antitopoisomerasa 1/anti-ARN polimerasa III	3

Tabla 10.2. Criterios de clasificación de la esclerosis sistémica ACREULAR 2013.

Para poder aplicar estos criterios, el endurecimiento cutáneo no puede ser explicado por un diagnóstico alternativo, especialmente por los denominados síndromes esclerodermiformes.

10.7. Evolución y pronóstico

La evolución es variable en las diferentes formas clínicas. Mientras que es favorable para las formas con afectación cutánea limitada, exceptuando aquellos casos en que se produce hipertensión pulmonar primaria o cirrosis biliar primaria, el pronóstico es peor en las formas con afectación cutánea difusa por las manifestaciones viscerales. Actualmente la mortalidad se ha reducido en gran medida al diagnóstico precoz de la enfermedad, sus complicaciones, y nuevas opciones terapéuticas, alcanzando globalmente un 85-90% de supervivencia a 10 años.

La **principal causa de muerte** en estos pacientes es la **afectación pulmonar** (EPID, HAP), seguida del cáncer y la cardiopatía.

10.8. Tratamiento

Se trata de una enfermedad crónica debilitante para la que no se dispone de un tratamiento curativo. El objetivo de las diferentes medidas terapéuticas está encaminado a aliviar los síntomas, atenuar la disfunción orgánica e intentar ralentizar la progresión del daño.

El tratamiento va dirigido a cada una de las manifestaciones, sin que exista una medida que modifique de forma global la historia de la enfermedad (Tabla 10.3).

FENÓMENO DE RAYNAUD MIR 13-14, 12	Evitar factores desencadenantes (frío y fármacos vasoconstrictores) Fármacos vasodilatadores: losartán, nifedipino u otros calcioantagonistas Otros fármacos eficaces: fluoxetina, iloprost (análogo de la prostaciclina), sildenafil (inhibidor de la fosfodiesterasa) y bosentán (antagonista de los receptores de la endotelina 1) El bloqueo del ganglio estrellado o la simpatectomía ofrecen un beneficio temporal
AFECTACIÓN CUTÁNEA	Hidratación y fisioterapia para mantener la funcionalidad Fármacos para formas extensas y rápidamente progresivas: metotrexato, ciclofosfamida y mofetil micofenolato
ÚLCERAS DIGITALES	Limpieza, desbridamiento quirúrgico y antibioterapia si existe sobreinfección Evitar reaparición: bosentán Otros fármacos eficaces: iloprost y sildenafil
MANIFESTACIONES DIGESTIVAS	Afectación esofágica: medidas generales como elevar la cabecera de la cama, evitar tumbarse tras la ingesta, realizar comidas no copiosas y evitar alimentos que disminuyan el tono del esfínter esofágico. A nivel farmacológico los antiácidos y los inhibidores de la bomba de protones en casos de esofagitis y la metoclopramida o cisaprida que aumentan el tono del esfínter Malabsorción: antibióticos para el sobrecrecimiento bacteriano Alteración de la motilidad del intestino grueso: laxantes suaves
MANIFESTACIONES ARTICULARES	AINE y/o corticoides a dosis bajas
MANIFESTACIONES PULMONARES	EPID: corticoides a dosis bajas + inmunosupresores (ciclofosfamida, micofenolato o azatioprina) ± antifibróticos (nintedanib) HAP: vasodilatadores (bosentán, ambrisentán, sildenafil, tadalafil, epoprostenol, iloprost, riociguat)
CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA	IECA

Tabla 10.3. Tratamiento de la esclerosis sistémica por complicaciones

10.9. Síndromes esclerodermiformes

Son los siguientes:

- **Escleredema.** Se trata de un cuadro autolimitado que afecta a la población infantil, generalmente postestreptocócico. Se produce edema indoloro de predominio en cabeza, cuello y tronco.
- **Escleromixedema.** Entidad rara que se caracteriza por la aparición de pápulas amarillentas, acompañadas de engrosamiento cutáneo difuso en cara y manos. Se relaciona con gammopatías monoclonales.
- **Síndrome de eosinofilia-mialgia.** Descrito en 1989, se relacionó con el consumo de productos que contenían L-triptófano adulterado. Consta de una fase inicial con síndrome febril y neumonitis, y posteriormente cambios cutáneos esclerodermiformes, arritmias, polineuropatía y alteraciones cognitivas. La mayoría de los pacientes presentaba una eosinofilia periférica marcada.
- **Síndrome del aceite tóxico (SAT).** En 1981 se describió en España una enfermedad sistémica producida por la ingesta de aceite de colza desnaturalizado con anilinas. Se notificaron 20.000 casos, con una mortalidad del 4%. En la fase crónica desarrollaron cambios esclerodermiformes, afectación pulmonar crónica, hipertensión pulmonar, calambres musculares, polineuropatía, entre otros.



Ambos cuadros, SEM y SAT, comparten algunas características, como son su carácter epidémico y tóxico con una evolución en fases, que a menudo lleva a la cronicidad. En ambas enfermedades se producen ANA en el 50% de los pacientes y hay eosinofilia. En el SAT es frecuente el fenómeno de Raynaud, así como las alteraciones tromboembólicas, que no se presentan en el SEM. Las manifestaciones pulmonares son menos habituales en el SEM, a diferencia de las amiotrofias y la neuropatía, que son más graves y frecuentes en esta entidad.

- **Fascitis eosinofílica.** Se trata de una enfermedad caracterizada por edema y rápido **endurecimiento cutáneo** de predominio en tronco y región proximal de extremidades, **eosinofilia periférica e hipergamaglobulinemia**. De forma característica, **no asocia Raynaud, los dedos de manos y pies y la cara suelen estar respetados, y no hay afectación visceral**. Suele afectar a la edad media de la vida, y a veces existe antecedente de un esfuerzo físico extenuante o traumatismo. El diagnóstico de la enfermedad requiere confirmación histológica, identificándose cambios inflamatorios y posterior esclerosis de la dermis, tejido subcutáneo y **fascia profunda**. El tratamiento se basa en corticoides e inmunosupresores.

10.10. Enfermedad mixta del tejido conjuntivo

Algunos pacientes con enfermedades del tejido conjuntivo presentan rasgos propios de varias enfermedades, sin que se pueda definir como una entidad nosológica concreta.

En muchos de estos pacientes se habla de enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo. En otras ocasiones, estos presentan un cuadro clínico que, aunque comparte rasgos de diferentes **enfermedades autoinmunes sistémicas** (AR, LES, ES, síndrome de Sjögren o miopatía inflamatoria), presenta un perfil más definido y cuenta con un marcador serológico específico, los anticuerpos anti-RNP, denominándose esta entidad enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC).

Las manifestaciones clínicas características del cuadro son: fenómeno de Raynaud, cambios cutáneos esclerodermiformes, miopatía inflamatoria, artritis de IFP, MCF, rodillas y codos, afectación esofágica y la presencia de daño pulmonar similar al que se puede hallar en la ES, aunque la manifestación más grave es la hipertensión pulmonar.

Se pueden encontrar también otras lesiones cutáneas, como *rash* malar, lupus discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, telangiectasias o calcinosis. A diferencia de lo que ocurre en el LES, las manifestaciones renales no son ni tan frecuentes (25%) ni tan graves. Otras alteraciones propias de la enfermedad son la neuralgia del trigémino, la neuropatía periférica, la pericarditis, el síndrome de Sjögren y la meningitis aséptica.

El hallazgo característico imprescindible para establecer el diagnóstico es la presencia de **anticuerpos anti-RNP (anti-U1-RNP)** en títulos elevados (superiores a 1/1.600). Otros hallazgos inespecíficos son: elevación de la VSG, anemia de trastornos crónicos, leucopenia, trombopenia, factor reumatoide.

Para su diagnóstico se utilizan los criterios reflejados en la **Tabla 10.4**.

SEROLÓGICOS		
Anticuerpos anti-RNP > 1/1.600		
CLÍNICOS		
Edema de manos Esclerodactilia	Fenómeno de Raynaud Miositis	Sinovitis
El diagnóstico se establece mediante la coexistencia del criterio serológico con 3 criterios clínicos		

Tabla 10.4. Criterios diagnósticos de la enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

No existe tratamiento específico para la enfermedad. El control de cada manifestación se realiza de forma similar a como se ha descrito en cada patología concreta.

Casos clínicos

De los siguientes anticuerpos, ¿cuál no esperaría encontrar en un paciente con sospecha de esclerosis sistémica?

- 1) Antitopoisomerasa I (anti-Scl-70).
- 2) Anti-Th/To.
- 3) Péptido cíclico citrulinado.
- 4) Anti-ARN polimerasa III.

RC: 3

¿Cuál es la principal afectación pulmonar que hay que sospechar ante un paciente diagnosticado de esclerosis sistémica difusa que presenta un cuadro progresivo de disnea?

- 1) Enfisema pulmonar.
- 2) Enfermedad pulmonar intersticial difusa.
- 3) Neumonía atípica.
- 4) Hipertensión arterial pulmonar.

RC: 2

Mujer de 53 años que padece, desde hace 20, un cuadro no diagnosticado caracterizado por episodios de dolor en manos, con cambios de coloración y aparición de lesiones ulceradas recidivantes en pulpejo de los dedos. Dos meses antes, su TA era de 110/80 mmHg. Consulta por oliguria, con orina de aspecto normal en los días previos y TA de 190/130 mmHg. Niega ingesta previa de fármacos, y se observa, junto a secuelas de las lesiones referidas en dedos, hinchazón de las manos y cierto endurecimiento cutáneo en brazos y antebrazos. Con mayor probabilidad, la paciente tendrá:

- 1) Granulomatosis de Wegener.
- 2) Crisis renal de la esclerodermia.
- 3) Nefroesclerosis arterial maligna.
- 4) Nefropatía por hipersensibilidad.

RC: 2

Una paciente de 55 años comienza con disnea progresiva y edema en las extremidades inferiores. Diez años antes, había sido diagnosticada de esclerosis sistémica debido a la presencia de fenómeno de Raynaud, esclerodermia localizada y la detección de anticuerpos anticentrómero en sangre. Estaba controlada con 7,5 mg de prednisona diarios y cremas vasodilatadoras aplicadas en las manos. En su evaluación en el momento de la disnea, la gosometría arterial demostraba hipoxia, y en la radiografía de tórax no se apreciaba afectación parenquimatosa. ¿Cuál es la causa más probable del cuadro actual de esta paciente?

- 1) Insuficiencia respiratoria restrictiva muscular.
- 2) Endocarditis de Libmann-Sachs de la tricúspide.
- 3) Insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a la miocardiopatía de la ES.
- 4) Hipertensión pulmonar.

RC: 4

Hombre de 37 años que consulta por episodios de poliartritis de manos en los últimos 7 meses. A la anamnesis dirigida, el paciente explica cambios de coloraciones de los dedos de las manos en relación con el frío desde hace pocos años, y a la exploración se objetiva un endurecimiento de la piel en los dedos de ambas manos. Teniendo en cuenta el cuadro que presenta el paciente, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

- 1) Se descarta el diagnóstico de esclerosis sistémica limitada, dado la afectación articular tan característica que presenta.
- 2) La positividad del anticuerpo U1-RNP a títulos altos permitirá el diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conjuntivo.
- 3) Será de ayuda la realización de una capilaroscopia para el diagnóstico del paciente.
- 4) En el estudio analítico se añadirán enzimas de daño muscular.

RC: 1



Amiloidosis y síndromes autoinflamatorios

Orientación MIR

Tema del que se pregunta, fundamentalmente, sobre la fiebre mediterránea familiar y sobre el tipo de material amiloide en las distintas formas de amiloidosis. Se deben conocer las manifestaciones clínicas de la amiloidosis. Es un capítulo que no debe llevar mucho tiempo.

Preguntas MIR

- MIR 22-23, 173
- MIR 20-21, 112
- MIR 18-19, 5
- MIR 14-15, 110
- MIR 12-13, 103

Conceptos clave

- La amiloidosis primaria y la asociada al mieloma múltiple tienen depósito de amiloide AL; la amiloidosis secundaria en enfermedades inflamatorias crónicas como la fiebre mediterránea familiar, de AA; y la asociada a hemodiálisis crónica, de A β 2 microglobulina.
- Un paciente con un proceso infeccioso o inflamatorio crónico que desarrolla un síndrome nefrótico seguramente padecerá una amiloidosis renal secundaria.
- A nivel cardíaco, produce insuficiencia cardíaca congestiva. A nivel digestivo, hepatomegalia, macroglosia y diarrea o malabsorción.
- El diagnóstico se realiza mediante biopsia, generalmente de la grasa subcutánea abdominal o en ocasiones rectal. Es preciso realizar en el material, tinción con rojo Congo.
- La fiebre mediterránea familiar se caracteriza por fiebre recurrente, serositis (dolor abdominal o torácico) y oligoartritis, pudiendo desarrollar amiloidosis AA. El tratamiento se realiza con colchicina.

11.1. Amiloidosis

Definición

La amiloidosis agrupa a un **conjunto de entidades** que tienen **en común el depósito en el espacio extracelular de proteínas insolubles de estructura fibrilar**: la sustancia amiloide. Esta sustancia está compuesta por un componente P, que es común a todas las variedades, y una proteína fibrilar, distinta según cada tipo de amiloidosis.

Clasificación

La amiloidosis se clasifica según **dos criterios**: la **distribución de los depósitos** (sistémica o localizada) y la **proteína fibrilar constituyente**. En la **Tabla 11.1** se exponen los tipos más importantes.

Manifestaciones clínicas

Conviene centrarse en la **amiloidosis primaria y secundaria** que son **las más frecuentes** y con mayor importancia para el examen. La amiloidosis primaria comienza habitualmente a partir de los 40 años, y la secundaria normalmente aparece tras varios años de evolución de la inflamación crónica causante, pero podría comenzar incluso un año después del diagnóstico.

Estas son las manifestaciones **según el órgano afectado**:

- **Riñón**. Constituye la primera causa de muerte en la amiloidosis secundaria (AA) y segunda causa en la amiloidosis primaria (AL), siendo rara en la amiloidosis cardíaca por transtirretina (ATTR):
 - Proteinuria leve que empeora hasta producir un síndrome nefrótico y, finalmente, insuficiencia renal.
 - Clínicamente, los pacientes presentan edemas maleolares y, analíticamente, hipoalbuminemia.
- **Corazón**. Es la primera causa de muerte en la amiloidosis AL y en la ATTR y, en menor medida, puede complicar también a la AA:
 - Miocardiopatía infiltrativa que da lugar a una insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica, refractaria, con arritmias y, en ocasiones, *angor*. Hay que tener cuidado porque los pacientes con amiloidosis presentan especial sensibilidad a la digital.

- En el ecocardiograma es característica la imagen de hipertrofia de la pared de ventrículo izquierdo, con imagen en "centelleo granular" y en el ECG ondas de bajo voltaje y posibilidad de diferentes grados de bloqueo.
- La cardio-RMN es la mejor prueba para evaluar la sospecha de cardiopatía infiltrativa. En casos de amiloidosis TTR la gammagrafía Tc asociado a distintos marcadores (bifosfonatos, prirofosfato, DPD) tiene una utilidad importante junto a la cardio-RMN.
- **Aparato digestivo**:
 - La sustancia amiloide se deposita en la capa submucosa a lo largo del tubo digestivo pudiendo obstruir la luz, provocar sangrado (los capilares son frágiles por la presencia del amiloide) y, si el depósito es extenso, malabsorción por pseudoobstrucción y sobrecrecimiento, diarrea y pérdida de proteínas. A veces, la amiloidosis gástrica puede simular un carcinoma gástrico, produciendo obstrucción, aclorhidria y proliferaciones que radiológicamente pueden simular masas tumorales.
 - Es característica la infiltración de la lengua en la forma primaria, que puede producir macroglosia (**Figura 11.1A**).
 - La afectación del hígado es frecuente, pero en la mayoría de los casos irrelevante desde el punto de vista clínico. Puede aparecer hepatomegalia en un tercio de los casos, así como elevación moderada de la FA y la GGT.
 - Aparato locomotor. El material amiloide puede dañar de forma directa las estructuras articulares, produciendo artralgiyas y artritis. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son los hombros ("hombro de jugador de *rugby*"), rodillas, carpos, MCF e IF.
- **Piel**:
 - Pequeñas placas o pápulas de aspecto céreo, localizadas con mayor frecuencia en la región anal o inguinal, pliegues de las axilas, cara y cuello, oído y lengua.
 - La fragilidad capilar produce en ocasiones lesiones purpúricas, sobre todo, en la región periorbitaria ("síndrome del ojo negro" o "ojos de mapache") (**Figura 11.1B**).
- **Sistema nervioso**. No es frecuente la afectación de los pares craneales. Predispone a la aparición de ictus que, la mayoría de las veces, tienen un origen cardioembólico.
 - **SNP**. Neuropatía periférica (especialmente frecuente en la ATTR, AL y Aβ2M), fundamentalmente síndrome del túnel del carpo; la **Tabla 11.2** muestra un resumen de las enfermedades en las que aparece esta complicación.

	LOCALIZACIÓN DE DEPÓSITOS	PROTEÍNA FIBRILAR	ENFERMEDAD ASOCIADA
Sistémicas	Primaria o asociada a discrasia de células plasmáticas	Cadenas ligeras de Ig (AL)	Primaria o asociada a mieloma múltiple
	Secundaria o reactiva	Amiloide A sérico (AA)	Enfermedades inflamatorias crónicas (AR, AIJ, espondiloartropatías, síndromes autoinflamatorios, Behçet) Enfermedades infecciosas (lepra, tuberculosis, bronquiectasias, Whipple). Neoplasias (Hodgkin, carcinoma renal, intestinal, de pulmón y urogenital)
	Heredofamiliar	Transtirretina (ATTR)	Síndromes neuropáticos, cardiovasculares, renales...
	Secundaria a la hemodiálisis crónica	β2 microglobulina (Aβ2M)	Hemodiálisis
	Familiares asociadas a Apolipoproteínas	Apo A, Apo C	Salvo la Apo A1 (sistémica) suelen provocar afectación renal predominante
Localizadas	Endocrinológica	Calcitonina, prolactina...	Carcinoma tiroideo, prolactinoma...
	Cerebral	Proteína precursora de amiloide, producto del gen BRI2B, etc.	Alzheimer hereditario, demencias hereditarias...

AIJ: artritis idiopática juvenil; AR: artritis reumatoide.

Tabla 11.1. Clasificación de la amiloidosis.

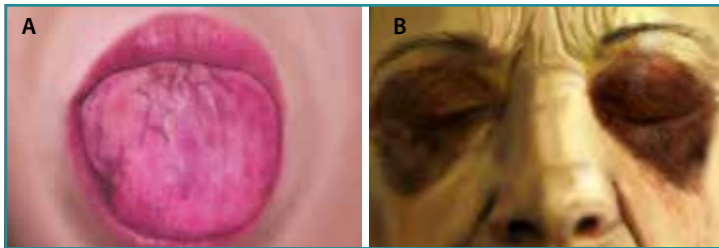


Figura 11.1. Manifestaciones de la amiloidosis: (A) macroglosia, (B) síndrome del ojo negro.

LESIONES OCUPANTES DE ESPACIO	Hemangioma, osteoma osteoide, lipoma, etc.
ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO	Artritis reumatoide, esclerosis sistémica, polimiositis, polimialgia reumática
ENFERMEDADES POR DEPÓSITO DE CRISTALES	Gota, PPCD, hidroxipatita
ENFERMEDAD OCUPACIONAL	Músicos...
ENFERMEDADES METABÓLICAS Y ENDOCRINAS	Diabetes, mixedema, acromegalia, mucopolisacaridosis
INFECCIÓN	Osteomielitis (huesos del carpo), tenosinovitis, tuberculosis, hongos
IATRÓGENAS	Flebitis, hematoma
MISCELÁNEA	Embarazo, amiloidosis, diálisis, fracturas

PPCD: pirofosfato cálcico dihidratado.

Tabla 11.2. Enfermedades asociadas al síndrome del túnel del carpo.

- **Sistema nervioso autónomo (SNA).** Hipotensión ortostática, incapacidad para sudar, pupila de Adie e incontinencia de esfínteres.
- **Aparato respiratorio:**
 - Infiltración de las vías aéreas superiores. Favorece la aparición de infecciones.
 - Afectación de vías respiratorias inferiores (AL). Puede encontrarse infiltración pulmonar difusa con disnea e insuficiencia respiratoria restrictiva y nódulos pulmonares (amiloidomas).
- **Arteria temporal.** En raras ocasiones se puede producir un depósito de sustancia amiloide que infiltre la totalidad de las ramas de la arteria temporal. En estos casos el cuadro clínico se puede confundir inicialmente con una arteritis de células gigantes pudiendo el paciente llegar a presentar clínica oftalmológica o, más frecuentemente, claudicación mandibular ► **MIR 18-19, 5**.

En la **Tabla 11.3** se detalla la frecuencia de las manifestaciones clínicas según el tipo de amiloidosis.

■ Diagnóstico

El diagnóstico de amiloidosis requiere la demostración histológica del material amiloide, así como la caracterización específica de las fibras por inmunohistoquímica. Todas las muestras tisulares obtenidas deben teñirse con rojo Congo y examinarse bajo luz polarizada para observar la típica birrefringencia verde (**Figura 11.2**).

	RENAL	CORAZÓN	HÍGADO	BAZO	TUBO DIGESTIVO	LENGUA	LOCOMOTOR	PIEL	SNA	SNP	RESPIRATORIO
AL	+++	+++	++	+	++	+++	++	±	++	++	++
AA	+++	+	++	++	+	±	-	-	++	-	+

AA: amiloidosis secundaria; AL: amiloidosis primaria; SNA: sistema nervioso autónomo; SNP: sistema nervioso periférico.

Tabla 11.3. Frecuencia de las manifestaciones clínicas según el tipo de amiloidosis.

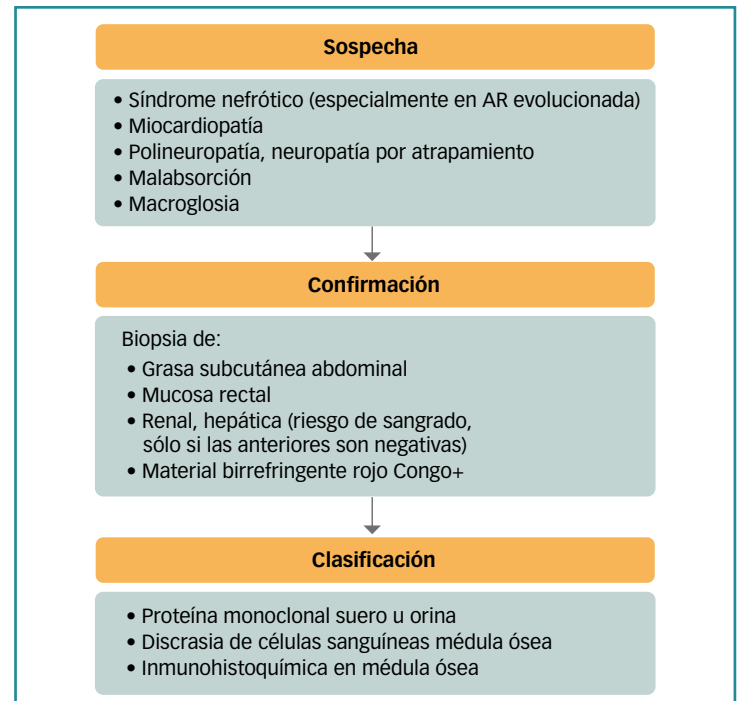


Figura 11.2. Diagnóstico de la amiloidosis.
AR: artritis reumatoide.

Suele elegirse en primer lugar la aspiración de grasa subcutánea dada la sencillez y escasa morbilidad asociada. En segundo lugar, y especialmente si los pacientes tienen clínica digestiva, podría realizarse biopsia de la grasa rectal (ambas técnicas tienen una sensibilidad del 60-85%). En caso de que no se llegara al diagnóstico el siguiente paso sería biopsiar un órgano sospechosamente afecto (renal, endomiocárdica, hepática), que es la técnica con mayor sensibilidad diagnóstica.

Por otro lado, es preciso solicitar un estudio de paraproteinemia (proteínograma y determinación de cadenas ligeras libres en sangre y orina) para determinar si hay componente M (amiloidosis AL) y estudio de médula ósea si requiriera.

Factores que guían la sospecha de amiloidosis:

- **Amiloidosis primaria.** En un paciente con gammopatía monoclonal en suero o en orina que presente síndrome nefrótico, hepatomegalia, síndrome del túnel del carpo, macroglosia, malabsorción o diarrea crónica, neuropatía periférica o miocardiopatía. En estos casos será necesaria la realización de un aspirado de médula ósea para confirmar la enfermedad hematológica subyacente.
- **Amiloidosis secundaria.** En un paciente con infección e inflamación crónicas (**Tabla 11.1**) que presente proteinuria o síntomas gastrointestinales como malabsorción, diarrea o hepatomegalia que no se expliquen por otra causa ► **MIR 14-15, 110**.
- **Amiloidosis hereditaria.** Cuando existan antecedentes familiares de neuropatía y ante la asociación de síntomas de afectación del sistema nervioso autónomo, enfermedad cardíaca, renal o gastrointestinal.

Recuerda

- Se debe sospechar amiloidosis secundaria en todo paciente con una enfermedad reumatológica crónica, muy importante la AR, de larga evolución, que presente un deterioro de la función renal con proteinuria en rango nefrótico.

Tratamiento

Es importante considerar que como tratamiento general la amiloidosis con afectación cardiológica requerirá terapia clínica de insuficiencia cardíaca, teniendo en cuenta que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y betabloqueantes generalmente no son bien tolerados.

En todas las formas de amiloidosis, una vez establecida la insuficiencia renal, está indicada la hemodiálisis y el trasplante renal. El trasplante cardíaco se ha empleado en formas seleccionadas de amiloidosis AL y de amiloidosis familiar.

Aparte, en función del tipo de amiloidosis:

- Amiloidosis AL.** El tratamiento se realiza en función de la extensión según hematología.
- Amiloidosis AA.** Lo fundamental es el control de la enfermedad de base. En el caso de la amiloidosis secundaria a enfermedades reumáticas o síndromes autoinflamatorios el tratamiento se basa en aumentar la inmunosupresión asociando fármacos biológicos (anti-IL-1, anti-IL-6, anti-TNF) y colchicina profiláctica.
- Amiloidosis ATTR.** Es importante el consejo genético en estas situaciones. Se ha desarrollado últimamente un fármaco, tafamidis, que utilizado en casos seleccionados con NYHA I a III reduce la mortalidad y las hospitalizaciones. Por otro lado, se admite la posibilidad de realizar trasplante hepático en amiloidosis TTR familiares (no mutaciones *wild type*), lo que eliminaría la producción de la proteína mutante.
- Amiloidosis Aβ2M.** El trasplante renal suele resolver el cuadro, hoy en día se emplean filtros de diálisis especiales para impedir su aparición.

11.2. Síndromes autoinflamatorios

Los síndromes autoinflamatorios (SAI) son un grupo de enfermedades genéticas habitualmente monogénicas secundarias a la mutación de un gen que codifica para alguna proteína con un papel importante en la regulación de la respuesta inflamatoria.

En estas enfermedades es el sistema inmunitario innato el responsable del proceso inflamatorio, a diferencia de lo que sucede en las enfermedades autoinmunes donde el responsable es el sistema inmune adaptativo.

Al tratarse de enfermedades genéticas, habitualmente debutan muy pronto (incluso a las pocas horas de vida) aunque, dado que se trata de patologías muy raras, su diagnóstico puede retrasarse.

Se caracterizan por episodios recurrentes autolimitados de inflamación sistémica, que producen fiebre con elevación muy marcada de los reactantes de fase aguda junto con *rash*, serositis, linfadenopatías o artritis. Entre cada episodio los pacientes se encuentran asintomáticos.

Se han descrito varios tipos de SAI, entre ellos:

- El **TRAPS** (síndrome periódico asociado a los receptores del TNF).
- El **síndrome de Muckle-Wells (criopirinas)**.
- La **fiebre mediterránea familiar (FMF)**, que es el síndrome autoinflamatorio más frecuente y representativo.

El estudio de estas patologías está en auge actualmente, gracias a lo cual se han empezado a detectar síndromes autoinflamatorios de inicio en el adulto debidos a mutaciones somáticas.

El síndrome autoinflamatorio más conocido es el **VEXAS** (vacuolas, enzima E-1, ligado a x, autoinflamatorio, somático) que aparece en varones adultos y cursa con una clínica multisistémica (fiebres recurrentes, manifestaciones cutáneas, afectación pulmonar, policondritis nasal o auricular y trastornos hematológicos como anemia macrocítica o síndromes mielodisplásicos).

Fiebre mediterránea familiar (poliserositis familiar recurrente)

Etiología

La fiebre mediterránea familiar es el SAI más frecuente con una prevalencia especialmente elevada en Oriente Medio y la cuenca mediterránea.

Su herencia es autosómica recesiva, ligada a un defecto en el cromosoma 16, aunque existen casos de aparición espontánea. El gen alterado, *MEFV/16p13.3* ▶ **MIR 12-13, 103**, codifica una proteína llamada pirina (marenostrina).

Manifestaciones clínicas

La fiebre mediterránea familiar se manifiesta con episodios recurrentes de 24-72 horas de duración de:

- Fiebre elevada.
- Dolor abdominal (en hipocondrio y fosa ilíaca derechos). Puede acompañarse de irritación peritoneal y una pequeña cantidad de líquido libre ▶ **MIR 20-21, 112**.
- Artritis de grandes articulaciones.
- En aproximadamente el 50% de los casos, aparece dolor torácico por pleuritis o pericarditis.
- Manifestaciones cutáneas. Consisten en eritema erisipeloides en pies, tobillos y piernas ▶ **MIR 22-23, 173**.

Recuerda

- La fiebre mediterránea familiar se sospechará ante un paciente joven de un país mediterráneo e historia familiar, que padece brotes de fiebre y serositis.



La complicación característica de la enfermedad es el desarrollo de amiloidosis secundaria.

Recomenda

- La complicación más grave de la fiebre mediterránea familiar es el desarrollo de una amiloidosis secundaria, y su tratamiento y prevención es la colchicina.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico es clínico. Los métodos genéticos pueden ser de utilidad cuando existen dudas diagnósticas o presentación clínica incompleta, detectando alguna de las mutaciones propias de la enfermedad.

La **colchicina** es eficaz tanto para disminuir el número de brotes y su intensidad, como para prevenir la amiloidosis. En casos refractarios podrían utilizarse otros fármacos como metotrexato o los inhibidores de la IL-1 (anakinra o canakimumab).

Casos clínicos

Paciente varón de 50 años de edad sin antecedentes personales de interés, salvo ser fumador desde los 17 años. Acude al servicio de urgencias por un cuadro de fiebre (39,8 °C) con postración, sin foco. El paciente refiere que desde niño presenta episodios de fiebre de 1 a 3 días de duración, que ceden espontáneamente, acompañados habitualmente de dolor en el hipocondrio derecho y se repiten de forma periódica cada 2 meses. En esta ocasión ha consultado porque se encuentra de vacaciones y no tenía anti-térmicos para tomar. El interrogatorio por aparatos es negativo y a la exploración física llama la atención la presencia de un edema maleolar muy llamativo. Al preguntarle al paciente, refiere que lleva ya unas semanas con él, pero que no había consultado puesto que pensaba que era "cosa de la circulación". En las pruebas complementarias que se realizan lo único que destaca es un incremento en los reactantes de fase aguda (VSG: 120 y PCR: 7,5) junto con un sutil deterioro de la función renal (creatinina 1,5) con proteinuria en el sedimento de orina. ¿Qué diagnóstico de sospecha se plantea en este paciente y qué prueba solicitaría para su confirmación?

- 1) El paciente presenta una enfermedad de Still, solicitaría una determinación de ferritina sérica.
- 2) Se sospecha que el paciente tiene un lupus eritematoso sistémico y habría que solicitar una determinación de ANA, especialmente del anti-ADN ds por un posible episodio de nefritis lúpica.
- 3) Puede tratarse de un síndrome autoinflamatorio (posiblemente una fiebre mediterránea familiar) con una amiloidosis secundaria, por lo que solicitaría una biopsia de grasa abdominal.
- 4) Puede tratarse de una enfermedad de Behçet, solicitaría una valoración oftalmológica y determinación del HLA-B51.

RC: 3

Un paciente de 39 años, con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis desde hace 12 años, consulta por presentar poliartritis simétrica de hombros, carpos y rodillas y síndrome de túnel carpiano bilateral confirmado en estudio neurofisiológico. El recuento celular del líquido sinovial muestra 100 células/mm³. ¿Cuál de las siguientes considera que es la causa más probable de su artritis?

- 1) Artritis por depósitos de pirofostato cálcico.
- 2) Amiloidosis por depósito de $\beta 2$ microglobulina.
- 3) Gota úrica poliarticular.
- 4) Osteodistrofia renal.

RC: 2



Síndrome de Sjögren

Orientación MIR

En los últimos años se ha preguntado en repetidas ocasiones su asociación con linfoma en general, y los factores de riesgo en particular que nos deben poner en alerta sobre la aparición del linfoma.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 108; MIR 23-24, 110
- ▶ MIR 22-23, 176
- ▶ MIR 21-22, 182

Conceptos clave

- ⦿ El síndrome de Sjögren se caracteriza por síndrome seco (xerostomía y xeroftalmía) debido a sialoadenitis linfocitaria.
- ⦿ El síndrome de Sjögren primario asocia anticuerpos anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B), y aunque más inespecíficos, factor reumatoide e hipergammaglobulinemia.
- ⦿ Las manifestaciones extraglandulares son más frecuentes en la forma primaria.
- ⦿ El síndrome de Sjögren se asocia de forma estrecha con linfomas no Hodgkin de células B y esta complicación debe sospecharse ante datos de alarma, especialmente crioglobulinemia y/o hipocomplementemia.
- ⦿ La causa más frecuente de síndrome de Sjögren secundario es la AR.
- ⦿ La biopsia de glándula salivar menor se reserva para casos de síndrome seco con anticuerpos negativos o sospecha de manifestación extraglandular sin síndrome seco.

El síndrome de Sjögren es una **epitelitis autoinmunitaria** mediada por linfocitos de predominio CD4 que afecta principalmente a las glándulas exocrinas, aunque puede afectar a otros órganos. Las glándulas más comúnmente afectadas son las salivales y las lacrimales, por lo que las manifestaciones características de la enfermedad son la xerostomía y xeroftalmía.

Puede presentarse de forma aislada (síndrome de Sjögren primario) o **asociado a otras enfermedades autoinmunes, típicamente AR** ▶ MIR 23-24, 110 y en menor medida ES y LES (síndrome de Sjögren secundario). Afecta fundamentalmente a mujeres de mediana edad (9:1).

La prevalencia del síndrome de Sjögren primario es del 0,5-4%, mientras que hasta un 20% aproximadamente de los pacientes con enfermedad autoinmune sistémica presentan síndrome seco.

12.1. Etiopatogenia

Se desconoce la etiología de la enfermedad. Se cree que un agente ambiental, probablemente una infección viral, desencadena la enfermedad en un individuo genéticamente predispuesto. La alteración de la respuesta inmunitaria, innata y adaptativa conlleva autoinmunidad e inflamación crónica, ambas determinantes de la enfermedad.

Histológicamente, la alteración fundamental es el infiltrado de las glándulas por una población de linfocitos T con fenotipo CD4 que secretan citoquinas proinflamatorias como interleucina 2 e interferón alfa.

También existe una hiperreactividad de las células B que se traduce en la presencia de autoanticuerpos. Las propias células del epitelio glandular parecen jugar un papel importante en el origen del proceso inmunológico, demostrándose un aumento de la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo II y de otras moléculas de coestimulación por parte de las mismas, que contribuirían a la activación de los linfocitos.

12.2. Manifestaciones clínicas

■ Manifestaciones glandulares

El cuadro clínico está dominado por la afectación glandular. La **xerostomía** o sequedad bucal está causada por la hipofunción de las glándulas salivares (Figura 12.1), produciendo dificultad para masticar alimentos secos, sensación urente, alteración en la percepción del sabor de los alimentos e incluso dificultad para hablar de forma prolongada. Se trata de **manifestación más frecuente**. El aumento de tamaño de las glándulas salivares (sobre todo las parótidas) se produce hasta en el 60% de los casos de Sjögren primario y, sin embargo, no es frecuente en las formas secundarias.

Para objetivar la hiposecreción se puede realizar una sialometría (medición del flujo salival, ya sea basal o estimulado), una gammagrafía con tecnecio o una sialografía (esta última cada vez menos empleada). La **biopsia de glándulas salivales menores (labiales)** es una técnica poco cruenta que sirve para diferenciar el síndrome de Sjögren de otras enfermedades infiltrativas (sarcoidosis, amiloidosis, ER-IgG4).

Recordar

- La manifestación más frecuente del síndrome de Sjögren es la xerostomía.



Figura 12.1. Xerostomía.

La **xeroftalmía** o sequedad ocular produce la queratoconjuntivitis seca (QCS). Se manifiesta por la sensación de "arenilla" en los ojos, enrojecimiento, ardor y picor conjuntival, fatiga ocular y fotosensibilidad. Para determinar la hiposecreción lagrimal se puede utilizar el test de Schirmer (Figura 12.2) siendo patológico cuando es menor de 5 mm, o el examen con lámpara de hendidura tras tinción con rosa de Bengala (que demuestra erosiones puntiformes corneales), fluoresceína y verde lisamina.



Figura 12.2. Test de Schirmer.

Aunque de forma menos característica, también pueden resultar afectadas otras glándulas exocrinas, que producen manifestaciones clínicas variables, como dispareunia (debida a la sequedad vaginal), infecciones del árbol traqueobronquial (por disminución de la producción de secreciones respiratorias), o síntomas digestivos (atrofia de la mucosa esofágica, gastritis atrófica e insuficiencia pancreática exocrina).

■ Manifestaciones extraglandulares

Las manifestaciones extraglandulares (o sistémicas) son propias del síndrome de Sjögren primario y no suelen aparecer en las formas secundarias. Son las que marcan el pronóstico. Las manifestaciones más frecuentes



son **astenia, artralgias de manos, mialgias y fenómeno de Raynaud**. En caso de presentar artritis, esta es característicamente **no erosiva** (excepto en las formas de Sjögren secundario a artritis reumatoide, en las que puede ser erosiva y deformante). De forma menos frecuente, puede producirse **afectación pulmonar** (quistes, EPID con patrón NINE), **renal** (nefritis túbulo-intersticial con acidosis tubular tipo 1 o distal), **neurológica** (neuropatía periférica sensitivo-motora y de fibra fina) o **vasculitis** de pequeño vaso (Figura 12.3).



Figura 12.3. Vasculitis cutánea en paciente con síndrome de Sjögren primario.

Recomenda

- Las artralgias de manos son muy frecuentes, y en caso de artritis suele ser no erosiva. En caso de artritis erosiva, sería un caso de *overlap* AR-Sjögren.

Los individuos con síndrome de Sjögren tienen una **mayor incidencia de linfomas (linfoma no Hodgkin de células B de tipo MALT, seguido del linfoma difuso de células B grandes)** ▶ MIR 23-24, 108. La incidencia acumulada es de hasta el 10% a los 15 años y el diagnóstico **suele manifestarse a los 7 años de media desde el diagnóstico**. La presencia de un linfoma debe sospecharse **durante el seguimiento** en caso de:

- Tumefacción parotídea unilateral de nueva aparición o persistente.
- Adenopatías periféricas de nueva aparición o aumento de previas.
- Presencia de crioglobulinas y/o hipocomplementemia** ▶ MIR 22-23, 176; MIR 21-22, 182.
- Negativización de factor reumatoide o autoanticuerpos previamente positivos, o normalización de hipergammaglobulinemia previa.
- Elevación de la β_2 microglobulina y/o de la LDH o nueva citopenia.
- Nueva citopenia no presente previamente (leucopenia, linfopenia).

Recomenda

- El síndrome de Sjögren es la enfermedad autoinmune sistémica con mayor asociación a linfoma, especialmente no Hodgkin de células B, siendo el más frecuente el linfoma MALT.
- La detección de crioglobulinas en el seguimiento de un paciente con síndrome de Sjögren debe hacernos sospechar desarrollo de linfoma.

12.3. Diagnóstico

El diagnóstico se realizará principalmente por la detección de signos y síntomas de sequedad oral y ocular, junto con la presencia de anticuerpos característicos (anti-Ro y/o anti-La) y hallazgos histológicos de la biopsia glandular (Figura 12.4).

- Pruebas de laboratorio.** La mayoría de los pacientes tienen **ANA, en concreto anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B)**, que se presentan con más frecuencia en las formas primarias, asociando un comienzo más precoz, mayor duración de la enfermedad, afectación extraglandular, tumefacción parotídea y aumento del riesgo de linfoma. También son muy habituales el **factor reumatoide** (hasta en el 80% de los pacientes, siendo incluso más que en la artritis reumatoide), la **hipergammaglobulinemia policlonal**, la elevación de la VSG y la anemia de trastornos crónicos.
- Histología.** La biopsia de glándula salival menor confirmará el diagnóstico mediante la identificación de **sialoadenitis linfocitaria focal (al menos un foco > 50 linfocitos)**. En general, se reserva para casos de sospecha de síndrome seco con anticuerpos negativos o sospecha de afectación extraglandular sin síndrome seco.

Los principales diagnósticos diferenciales se deben establecer con aquellos cuadros clínicos que pueden producir tumefacción de las glándulas salivares, principalmente enfermedades infiltrativas como enfermedad relacionada con IgG4, amiloidosis, sarcoidosis o linfomas.

Algunas infecciones crónicas como la hepatitis C y el VIH, pueden producir un síndrome seco.

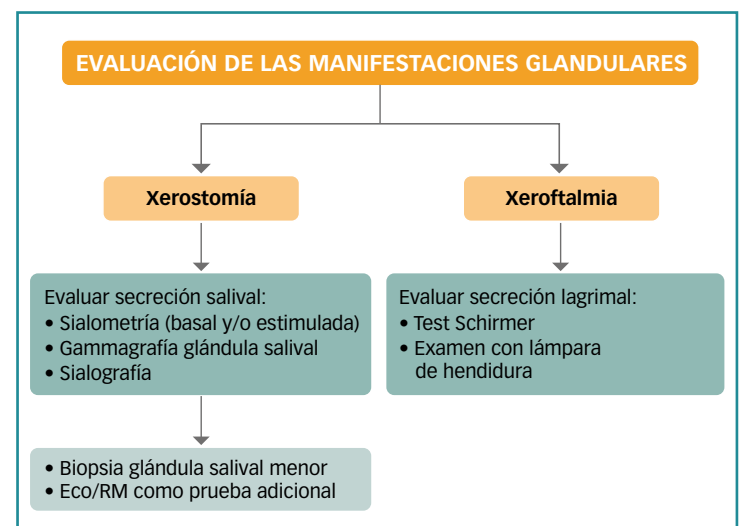


Figura 12.4. Diagnóstico del síndrome de Sjögren.

12.4. Tratamiento

La primera medida consiste en modificar factores ambientales (emplear humidificadores, evitar el aire acondicionado o la excesiva calefacción), asegurar una correcta hidratación, **evitar** el uso de lentillas, así como, en la medida de lo posible, los fármacos que puedan empeorar la sequedad como aquellos con **efectos anticolinérgicos**, algunos psicofármacos como los ISRS o los diuréticos.

El tratamiento depende de las manifestaciones clínicas que aparezcan. La xerofthalmía se trata con lágrimas artificiales. El tratamiento de la xerostomía se basa principalmente en la hidratación oral abundante y en estímulos

mecánicos que promuevan la secreción salival (chupar o masticar caramelos o chicles de sabores ácidos no azucarados), además del uso de enjuagues con clorhexidina o bicarbonato para evitar las infecciones bucodentales favorecidas por la hiposialia. En caso de sequedad ocular o bucal muy invalidante, pueden utilizarse **fármacos procolinérgicos** por vía oral estimulantes de la secreción, como la **pilocarpina** (Figura 12.5).

La astenia y las artralgias pueden responder a la hidroxicloroquina, mientras que el metotrexato se utiliza en caso de artritis. El empleo de corticoides y otros inmunosupresores se debe reservar para la afectación visceral grave, como son la vasculitis sistémica, la afectación pulmonar con repercusión clínica o la afectación renal.

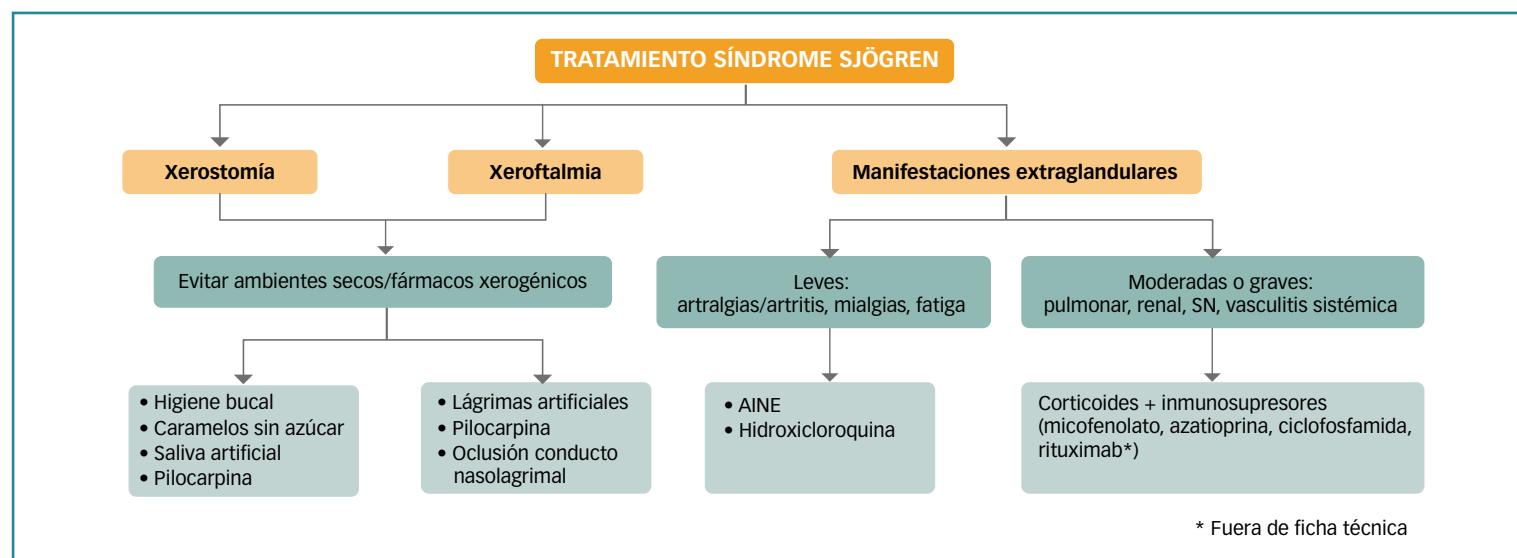


Figura 12.5. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de Sjögren.

Casos clínicos

En un paciente que consulta por xerostomía y xeroftalmia, ¿cuál de los siguientes resultados de las exploraciones complementarias **NO** es concordante con un diagnóstico de síndrome de Sjögren primario?

- 1) Presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La positivos en suero.
- 2) Test de Schirmer patológico que demuestra la presencia de hiposecreción lacrimal.
- 3) Ulceraciones orales con apariencia de aftas.
- 4) Biopsia de glándula salival menor con presencia de acúmulos focales linfoplasmocitarios.

RC: 3



Miopatías inflamatorias

Orientación MIR

Tema rentable, como mínimo ha habido una pregunta en los últimos 5 años. Es importante identificarlo en un caso clínico, recordar las lesiones cutáneas características, la relación con los distintos autoanticuerpos y la actitud diagnóstica y terapéutica básicas. Es fundamental el diagnóstico diferencial con polimialgia reumática y fibromialgia.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 25
- ▶ MIR 22-23, 177
- ▶ MIR 20-21, 8-AP
- ▶ MIR 19-20, 3
- ▶ MIR 13-14, 13; MIR 13-14, 14

Conceptos clave

- La PM es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por un infiltrado inflamatorio de la musculatura estriada que la destruye. Hay que sospechar ante una debilidad muscular proximal. Se caracteriza por debilidad muscular, elevación de enzimas musculares (CPK), alteración del EMG y biopsia muscular patológica con infiltrado inflamatorio y destrucción de fibras.
- Si además hay manifestaciones cutáneas, se habla de DM. En este caso, en adultos, se debe descartar la presencia de neoplasias.
- El síndrome antisintetasa se caracteriza por miositis, fibrosis pulmonar, artritis no erosiva, fenómeno de Raynaud y manos de mecánico.

Las **miopatías inflamatorias idiopáticas** agrupan un **conjunto de enfermedades caracterizadas por la presencia de debilidad muscular**, como resultado de un proceso inflamatorio en el que prevalece la inflamación linfocitaria y la necrosis muscular.

Las tres enfermedades más características de este grupo son: la polimiositis (PM), la dermatomiositis (DM) y la miopatía por cuerpos de inclusión, aunque no debemos olvidarnos del síndrome antisintetasa o de la DM paraneoplásica.

13.1. Etiología

La causa de estas enfermedades se desconoce, pero como es habitual parece que contribuyen una predisposición genética y uno o varios factores desencadenantes:

- **Factores genéticos e inmunológicos.** Prevalencia del antígeno HLA-DR3, principalmente. Es frecuente la presencia de anticuerpos séricos como los antisintetasa (Jo-1 principalmente), anti-SRP o anti-Mi-2.
- **Virus.** Fundamentalmente se han implicado virus como Coxsackie y retrovirus (HTLV-1 y VIH). Sin embargo, CMV, VEB o *influenzae* también se han visto asociados.
- **Mecanismos inmunopatológicos:**
 - **Dermatomiositis.** Predomina la respuesta humoral, generando una auténtica microangiopatía y necrosis muscular por isquemia. Se han encontrado linfocitos B y T-CD4 en la biopsia muscular de la DM, que sugieren una reacción de citotoxicidad dependiente de anticuerpos.
 - **Polimiositis y miopatía por cuerpos de inclusión.** La inmunidad celular y el daño citotóxico directo sobre la célula muscular es el mecanismo fundamental. En la biopsia existe predominio de linfocitos T-CD8 y de macrófagos que invaden y destruyen la fibra muscular.

13.2. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de las miopatías inflamatorias son:

- **Polimiositis (PM).** Se trata de una miopatía subaguda. Supone un cuadro de debilidad muscular proximal y simétrico, de inicio insidioso. El comienzo del cuadro viene marcado por la presencia de dificultad inicial para la realización de actividades diarias, tales como levantarse de una silla, subir escaleras o levantar los brazos. Aparece disfagia por afectación de la musculatura estriada de la faringe y del tercio superior del esófago. La afectación de los músculos oculares y faciales es excepcional.
La PM como entidad aislada es rara, siendo más frecuente que aparezca asociada a alguna otra conectivopatía (LES, ES...), o infección vírica o bacteriana.
- **Dermatomiositis (DM)** ▶ MIR 13-14, 13. Clínicamente se manifiesta de forma superponible a la PM. Lo característico es que viene acompañada de lesiones cutáneas que pueden ser inespecíficas o específicas. Dentro de estas últimas, destaca una erupción eritematoedematosa de coloración violácea en la parte superior de los ojos (eritema en heliotropo), que también puede afectar a otras regiones de la cara y ser levemente edematosa.
Con frecuencia, aparece también en otras partes del cuerpo, siendo típica la afectación de hombros y espalda ("signo del chal"), o la zona del escote (signo de la "V").

Se aprecia en las manos la aparición de placas eritematosas afectando solo al dorso de los nudillos (pápulas de Gottron) (Figura 13.1 y Figura 13.2) que, cuando aparecen, son muy típicas de la enfermedad. En las manos también pueden observarse, en ocasiones, grietas de aspecto sucio en los laterales de los dedos y de las palmas, que asemejan a las "manos de mecánico".



Figura 13.1. Paciente con dermatomiositis. Se observan lesiones eritematosas en la zona suprayacente a las articulaciones metacarpofalángicas de la mano, compatibles con pápulas de Gottron.



Figura 13.2. Paciente con DM paraneoplásica. Presenta lesiones en región extensora de articulaciones metacarpofalángicas (MCF) compatible con pápulas de Gottron y periorbitales, compatible con rash en heliotropo.

La presencia de mialgias es más propia de estas formas con afectación cutánea, que de las formas puramente musculares. En ocasiones, se pueden identificar pacientes con las alteraciones cutáneas características, pero sin clínica muscular, esto se conoce como DM amiotópica. Es fundamental recordar que hasta en un 15% de los pacientes existe una neoplasia asociada, siendo las más frecuentes en el ovario, la mama, el colon, melanoma y el linfoma no Hodgkin. Se debe sospechar neoplasia subyacente cuando comience a edades avanzadas. La DM, a diferencia de la PM, suele aparecer como entidad aislada.



Recordar

- La afectación ocular en la PM y la DM es tan infrecuente que, si aparece, se debe considerar otro diagnóstico.

- Miopatía por cuerpos de inclusión.** Se trata de una miopatía poco prevalente, que aparece en varones de más de 50 años. Es una miopatía inflamatoria de curso crónico (años), donde ya en las fases iniciales de la enfermedad puede apreciarse debilidad de la musculatura distal (dificultad para abrochar botones, escribir, etc.) y de la musculatura facial, a diferencia de lo que ocurre en PM y DM. Además de afectarse la musculatura proximal, al igual que en las anteriores, aunque de forma más asimétrica.
- Síndrome antisintetasa.** Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos antisintetasa y un conjunto de características clínicas que comprenden EPID (lo más frecuente), miositis clínica, fiebre, artritis, manos de mecánico y fenómeno de Raynaud.
- Miopatía necrosante inmunomediada.** Un subgrupo de MII que se define por el predominio de necrosis de las fibras musculares sin la infiltración linfocítica clásica. En este subgrupo se incluyen la **miopatía asociada a estatinas** o levadura de arroz rojo ▶ **MIR 20-21, 8-AP**. Suelen ser pacientes más jóvenes, con valores elevados de CK y responden peor al tratamiento.
- Miositis asociada a neoplasias malignas.** La asociación es mucho más fuerte para la DM (20-30%) que para la PM (10-15%). Se han observado asociación con neoplasias hematológicas, de pulmón, **ovario**, mama y colon. Los dos autoanticuerpos específicos más relacionados son los anti-TIF1γ y anti-NXP2. Los pacientes con estos dos anticuerpos se consideran de alto riesgo y se recomienda un cribado más intensivo y frecuente.
- Otras manifestaciones:**
 - Neumonitis intersticial.** Es especialmente frecuente en el síndrome antisintetasa y en relación con MDA5, y puede aparecer precozmente o llegar a preceder a las manifestaciones musculares.
 - Calcinosis.** En la DM puede llegar a provocar ulceraciones y drenaje de material blanquecino con riesgo de sobreinfección (**Figura 13.3**). Es más frecuente en formas infantiles.
 - Afectación cardíaca** con alteraciones de la conducción, miocarditis e insuficiencia cardíaca.
 - Otros:** fiebre, síntomas constitucionales, artralgias, artritis (no erosiva) o fenómeno de Raynaud. Son más típicas en formas de solapamiento (*overlap*) con otras enfermedades autoinmunes.



Figura 13.3. Radiografía de manos en proyección palmo-placa. Se observan depósitos calcícos en varias articulaciones (flecha) y articulaciones con pinzamiento del espacio articular y presencia de erosiones, hallazgos compatibles con artritis erosiva (mano derecha: IFP 5.º, 4.º dedo, IFD 2.º dedo; mano izquierda: 2.ª MCF, IFP 4.º dedo). Se trata de depósitos de hidroxipatita típicos de la calcinosis en la dermatomiositis. Dichos depósitos provocan artritis por contigüidad. Igualmente llama la atención el aumento de partes blandas alrededor de dichas articulaciones.

13.3. Diagnóstico

Se basa en cuatro pilares (**Tabla 13.1**):

- Clínica** característica, según lo referido previamente.
- Laboratorio.** Con elevación de enzimas musculares. La enzima más sensible es la CK. Otros parámetros como la LDH, GOT, mioglobina o aldolasa también son útiles. Los ANA aparecen en el 20% de los pacientes; entre ellos, los anticuerpos anti-Jo1. Existen diversos anticuerpos asociados a miositis: los anticuerpos anti-SRP se asocian a enfermedad muscular grave y en ocasiones rápidamente progresiva, que puede cursar con afectación cardíaca. Los anti-Mi-2 se asocian a la DM clásica, y son de buen pronóstico (**Tabla 13.2**).
- Electromiograma.** Constituye una prueba fundamental en el diagnóstico de cualquier miopatía. El hallazgo más característico en las de tipo inflamatorio, a diferencia de los procesos de denervación, es la presencia de ondas miopáticas (ondas breves y de bajo voltaje), con aumento de la actividad espontánea y potenciales de fibrilación.

	DERMATOMIOSITIS	POLIMIOSITIS	MIOPATÍA POR CUERPOS DE INCLUSIÓN
Relación V:H	1:2	1:2	3:1
Edad debut	Niños-adultos	Más de 18 años	> 50 años
Localización	Proximal simétrica	Proximal simétrica	Proximal y distal, asimétrica
Disfagia/disfonía	10-20%	10-20%	60%
Lesiones cutáneas	Sí (patognomónico)	No	No
Niveles CPK	Elevados	Elevados	A menudo normales
Anticuerpos	Anti-Mi-2 (DM clásica) Anti-MDA5 (DM asociada a EPID grave) Anti-p155/140 (DM asociada a neoplasia)	30-40%	Negativos
Biopsia	Infiltrado perimisial y perivascular de linfocitos B y T (CD4)	Infiltrado endomisial de linfocitos T (CD8)	Infiltrado endomisial de linfocitos T (CD8) Vacuolas ribeteadas
EMG	Miopático	Miopático	Miopático/neuropático

Tabla 13.1. Características de las miopatías inflamatorias ▶ **MIR 23-24, 25; MIR 22-23, 177; MIR 19-20, 3**.

	ANTICUERPOS ESPECÍFICOS Y ASOCIADOS A MIOPATÍAS INFLAMATORIAS
Autoanticuerpos antisintetasa (Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS, Ha, Zo)	Síndrome antisintetasa (fiebre, artritis, manos de mecánico, fenómeno de Raynaud, EPID)
Anti-MDA5	Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) rápidamente progresiva con afectación muscular mínima. Dermatomiositis; lesiones mucocutáneas típicas
Anti-TIF1γ	DM en adultos con neoplasias malignas (el autoanticuerpo que más se relaciona) DM juvenil (sin asociación a cáncer)
Anti-NXP2	DM en adultos con neoplasias malignas . DM juvenil. Casos graves con calcinosis. Mialgia, disfagia
Anti-SRP	Miopatía necrosante inmunomediada (grave y rápidamente progresiva; con frecuente afectación miocárdica)
Anti-Mi-2 alfa y Mi-2 beta	DM clásica
Anti-HMG-CoA reductasa	Miopatía por estatinas (es un tipo de miopatía necrosante inmunomediada)
Anti-c1NA	Miositis por cuerpos de inclusión
Anti-FHL1 (antidesmina)	Miopatía grave, hereditaria, afectación hepática
Anti-SAE	Adultos con DM
Anti-U1RNP	Síndrome <i>overlap</i> PM o DM
Anti-Ku	Escleromiositis . Síndrome <i>overlap</i> (PM-esclerosis sistémica). Enfermedad pulmonar intersticial
Anti-PM-Scl	Síndrome <i>overlap</i> (PM-esclerosis sistémica). Enfermedad intersticial. Rasgos esclerodermiformes
Anti-Ro52	Asociado a anti-Jo1 y anti-MDA5 confiere mal pronóstico a la EPID

Tabla 13.2. Autoanticuerpos específicos y asociados a miopatías inflamatorias.

- **Biopsia** ► MIR 20-21, 8-AP; MIR 13-14, 14 . Es la pieza clave en el diagnóstico definitivo. Hay que tener en cuenta que la afectación muscular suele ser parcheada, por lo que, para aumentar el rendimiento diagnóstico, se ha de realizar sobre un músculo que esté afectado clínicamente (Figura 13.4).

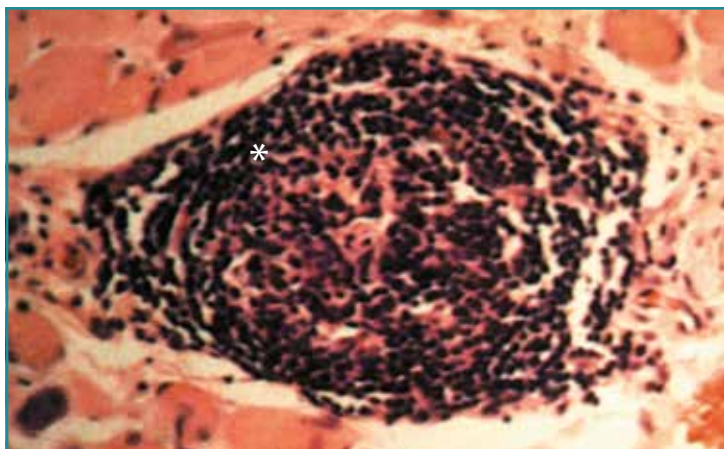


Figura 13.4. Biopsia muscular en la polimiositis. Se observa un intenso infiltrado inflamatorio (*) dentro del fascículo muscular (a recordar, predominantemente compuesto por LT CD8+).

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la utilidad de la RMN muscular, que es capaz de revelar áreas con mayor edema muscular y, por lo tanto, guiar la biopsia de forma muy específica.

- En la PM, el infiltrado inflamatorio permanece dentro de los fascículos musculares, y está formado fundamentalmente por LT CD8.
- En la DM el infiltrado es perivascular y está alrededor, más que en el interior del músculo. Los vasos sanguíneos musculares muestran una auténtica microangiopatía. La atrofia perifascicular es diagnóstica de DM, aún en ausencia de inflamación.
- En la miopatía por cuerpos de inclusión existen infiltrados inflamatorios endomisiales con invasión de las fibras musculares. Es típica la presencia de inclusiones granulares basófilas en los bordes de vacuolizaciones de las fibras musculares (vacuolas ribeteadas).

13.4. Tratamiento

Tanto la PM como la DM son enfermedades potencialmente mortales, por lo que el tratamiento con esteroides por vía oral en altas dosis, asociados casi siempre a inmunosupresores, está justificado. Son situaciones de especial riesgo la disfagia por afectación de la musculatura faríngea y esofágica, la afectación diafragmática y la neumonitis intersticial.

- **Corticoides.** Es el tratamiento de elección. Las dosis establecidas son de 1 a 2 mg/kg/día. La HCQ es capaz de mejorar el *rash* cutáneo resistente a esteroides.
- **Inmunosupresores.** Se suelen administrar de forma conjunta a los corticoides, si los efectos secundarios de estos son intolerables, o si no se puede reducir la dosis. Azatioprina, ciclosporina, tacrolimus y metotrexato son los fármacos que más se utilizan. Últimamente, en los casos refractarios el rituximab se ha convertido en una opción cada vez más empleada.
- **Biológicos.** Últimamente, en los casos refractarios el rituximab se ha convertido en una opción cada vez más empleada.
- **Inmunoglobulina humana intravenosa.** Se utiliza en casos corticorrefractarios o en situaciones de gravedad inmediata como las citadas previamente.

En casos asociados a neoplasia, el tratamiento de esta mejora el cuadro muscular, pero también suelen responder al tratamiento con corticoides.

Casos clínicos

Una mujer de 45 años consulta por presentar debilidad muscular en las cinturas escapular y pelviana, de 2 meses de evolución. La analítica en sangre muestra un valor de CPK de 2.520 U/L (valor normal < 200) y de transaminasas elevadas. Un estudio electromiográfico presenta potenciales de unidad motora de baja amplitud y polifásicos. Una biopsia muscular muestra necrosis de las fibras musculares e infiltrados inflamatorios linfocitarios. ¿Qué diagnóstico le parece más probable en esta paciente?

- 1) Déficit de miofosforilasa (enfermedad de McArdle).
- 2) Miastenia gravis.
- 3) Distrofia muscular de Duchenne.
- 4) Polimiositis.

RC: 4



14

Otras enfermedades

Orientación MIR

Hay que dominar la presentación típica de la policondritis recidivante y la osteoartropatía hipertrófica. También se deben recordar las enfermedades que producen artropatía neuropática. Cada vez se habla más en los foros de Reumatología sobre el síndrome VEXAS.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 20-21, 114
- ▶ MIR 19-20, 169
- ▶ MIR 18-19, 32
- ▶ MIR 17-18, 169

Conceptos clave

- La policondritis recidivante es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la afectación del cartilago (auricular y nasal) con manifestaciones viscerales renales, cardíacas y vasculitis.
- La enfermedad que con más frecuencia produce artropatía neuropática es la diabetes mellitus, estando localizada en el pie. La artropatía se localiza en el hombro en la siringomielia, y en caderas y rodillas en la tabes dorsal.
- La osteoartropatía hipertrófica se caracteriza por la presencia de dedos en palillo de tambor con uñas en vidrio de reloj, artritis y periostitis. Se asocia a patología inflamatoria crónica y tumoral de la cavidad torácica.
- La fibromialgia es una enfermedad no inflamatoria que produce dolor generalizado, fatiga, alteraciones del sueño y cognitivas. Típicamente, las pruebas complementarias son normales.
- El síndrome VEXAS es una enfermedad autoinflamatoria debida a una mutación somática adquirida en el cromosoma X con un cambio de aminoácido en el gen UBA1 (encargado de codificar la enzima E-1). Y en su diagnóstico es clave el hallazgo de vacuolas en la BMO.

14.1. Policondritis recidivante

Se trata de una **enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida**, caracterizada por la **afectación del cartílago**, especialmente auricular, y que, en ocasiones, se acompaña de manifestaciones renales, cardíacas o de vasculitis. Es poco frecuente y se puede producir a cualquier edad, aunque es más típica entre los 40-60 años. No muestra predominio sexual, se ha descrito en todas las razas y se asocia al HLA-DR4.

■ Patogenia

La alteración fundamental es la **pérdida de proteoglucanos**, que se manifiesta histológicamente por la **ausencia de basofilia**. Se produce un infiltrado inflamatorio formado por PMN en las fases iniciales y células mononucleares posteriormente. Progresivamente, el tejido cartilaginoso afectado se sustituye por tejido de granulación y, finalmente, por fibrosis y calcificación. El 30% de los pacientes presenta otra enfermedad autoinmune asociada (vasculitis sistémica, AR, LES y síndrome de Sjögren).

■ Manifestaciones clínicas

La clínica suele aparecer **de forma aguda** y en ocasiones viene precedida de un síndrome constitucional de semanas de duración. Las manifestaciones más frecuentes son:

- **Condritis auricular** (85% de los pacientes). Suele ser bilateral y se caracteriza por dolor, tumefacción y eritema de la zona cartilaginosa de la oreja (respetando los lóbulos) (**Figura 14.1**). Los brotes inflamatorios repetidos deforman el pabellón auricular produciendo la "oreja en coliflor".



Figura 14.1. Policondritis. Afectación de pabellón auricular. La imagen pequeña muestra la oreja normal. (Autor: Dr. Eugenio de Miguel. Fondo de imágenes de la Sociedad Española de Reumatología).

- **Afectación nasal** (60% de los pacientes). Con dolor, tumefacción y eritema en el puente nasal, junto con congestión nasal, epistaxis o rinorrea. La inflamación persistente del cartílago puede originar una destrucción del tabique y producir una nariz en "silla de montar".
- **Artralgias o artritis** (70% de los pacientes).
- **Manifestaciones oftalmológicas** (50% de los pacientes). Produce conjuntivitis, queratitis, escleritis, episcleritis, iritis, uveítis y queratitis. Pueden ser graves y llegar a causar ceguera.

- **Afectación de cartílago traqueal y laríngeo** (50% de los pacientes). Cursa con ronquera, dolor a la palpación de la laringe y tos seca. Puede llegar a obstruir la vía aérea obligando a realizar una traqueostomía.
- **Afectación cardíaca** (5-10% de los pacientes). Se manifiesta con insuficiencia aórtica, y menos frecuentemente, pericarditis, miocarditis o aneurismas de la aorta torácica o abdominal.
- **Otras manifestaciones:** cutáneas (púrpura, eritema nodoso, eritema multiforme, urticaria o livedo reticularis), renales o incluso vasculíticas.

La enfermedad suele cursar de forma episódica y recidivante en la mayoría de los casos. Puede aparecer asociada a otras enfermedades autoinmunes, como, por ejemplo, el síndrome MAGIC (*mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*), en el que se solapan policondritis y enfermedad de Behçet.

■ Diagnóstico

El **diagnóstico** es **clínico** y solo es necesaria una **confirmación histológica** en las formas de presentación clínica atípica. Las pruebas complementarias suelen dar un resultado inespecífico: anemia de trastornos crónicos, elevación de la VSG, FR o ANA positivos a título bajo, e incluso ANCA positivo (tanto con patrón citoplasmático como perinuclear).

El diagnóstico diferencial se plantea fundamentalmente con las enfermedades en las que se produce afectación destructiva nasal, hay que recordar que el principal rasgo diferencial es la condritis auricular.

■ Tratamiento

El tratamiento de los brotes de esta enfermedad se realiza con corticoides en dosis altas (1 mg/kg/día).

En los casos en los que no haya respuesta, pueden ser necesarios otros inmunosupresores.

14.2. Fibromialgia

Es un **proceso frecuente**, de **naturaleza no inflamatoria**, que afecta predominantemente a mujeres en torno a los 30-50 años, y que se caracteriza por dolor musculoesquelético crónico generalizado. El curso de la enfermedad es crónico con fases de mejoría y empeoramiento.

■ Etiología

Se desconoce cuál es su etiología concreta, a pesar de que se han propuesto diferentes mecanismos, entre ellos la alteración de la fase 4 del sueño (no REM), factores psicológicos (ansiedad, depresión, rasgos hipochondríacos), alteraciones del sistema nervioso autónomo o anomalías musculares.

Determinadas enfermedades se encuentran asociadas a la fibromialgia, compartiendo con ella la influencia de las alteraciones psicológicas en su desarrollo, como el colon irritable, las cefaleas migrañosas, el síndrome seco, la dismenorrea o el síndrome premenstrual.



■ Manifestaciones clínicas

La fibromialgia se manifiesta con estos **síntomas**:

- **Dolor muscular generalizado** afectando también al esqueleto axial acompañado de impotencia funcional. Presentan dolor selectivo a la palpación de determinados puntos ("puntos gatillo") (Figura 14.2).
 - **Fatiga, insomnio y sueño no reparador**, dificultad para la concentración, ansiedad y depresión.
 - **Mala tolerancia al ejercicio**, que además suele exacerbar el dolor
- MIR 20-21, 114.

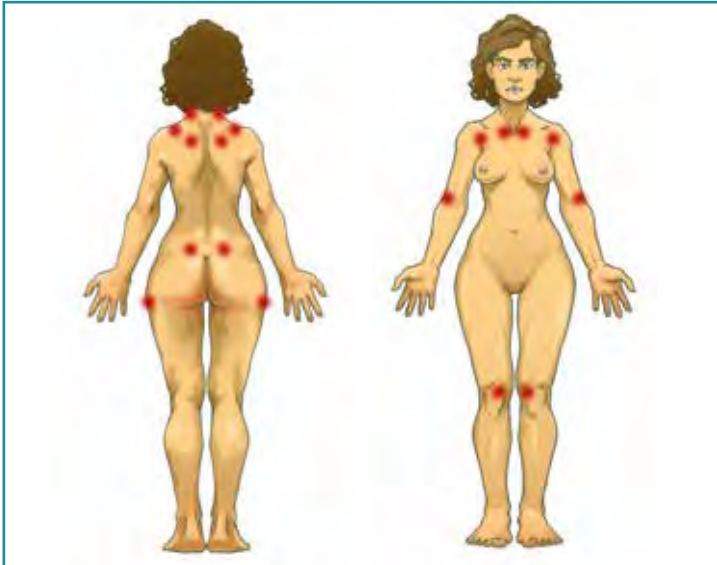


Figura 14.2. Puntos dolorosos en fibromialgia.

■ Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante **historia clínica y exploración física** (ausencia de signos inflamatorios), una vez descartadas otras posibles causas. Las exploraciones complementarias son característicamente normales.

■ Tratamiento

Lo más importante es explicar a los pacientes su enfermedad y las opciones terapéuticas posibles. La terapia cognitivoconductual ha demostrado eficacia en el tratamiento de esta enfermedad.

- **No farmacológico.** Es muy recomendable la realización de ejercicio físico aeróbico. Adaptado a la condición de la paciente y con pausas frecuentes.
 - **Farmacológico.** El empleo de los AINE solo alivia parcialmente los síntomas y se deben evitar otras medidas más agresivas como corticoides
- MIR 17-18, 169 o analgésicos opiáceos. En casos de síntomas de ansiedad, alteraciones del sueño o síntomas depresivos concomitantes, puede resultar de utilidad el uso de algunos antidepresivos (amitriptilina, duloxetine) y anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina).

Recuerda

- Los fármacos más eficaces son los ansiolíticos y los antidepresivos.

14.3. Enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4)

La ER-IgG4 es una entidad **caracterizada por lesiones fibroinflamatorias** reconocida como tal muy recientemente y tiene una etiología desconocida. Comprende una serie de trastornos que comparten características patológicas, serológicas (elevación de IgG4) y clínicas específicas. Aplicando el concepto de ER-IgG4 a patologías ya descritas, se han podido incluir como parte de esta enfermedad múltiples casos de pseudotumores, pancreatitis autoinmune tipo I, enfermedad de Mikulicz, tiroiditis de Riedel, colangitis esclerosante o fibrosis retroperitoneal, entre otros.

■ Clínica

Se presenta con mayor frecuencia en hombres de mediana edad y mayores (6ª edad), pudiendo afectar a uno o varios órganos. Las **manifestaciones clínicas más frecuentes** son:

- Desarrollo subagudo de una masa en el órgano afectado o un aumento difuso del mismo, incluyendo los vasos como, por ejemplo, la aorta con desarrollo de aortitis
- MIR 18-19, 32.
- Linfadenopatías.
- Sialoadenitis submandibular.
- Pancreatitis autoinmune y fibrosis retroperitoneal.
- Síntomas de asma o alergia.
- Síndrome constitucional. Generalmente está ausente, pero es más frecuente en los pacientes con enfermedad multiorgánica.

Recientemente se han propuesto **5 fenotipos clínicos** que agrupan las diferentes manifestaciones clínicas (Figura 14.3).

Es importante realizar un buen diagnóstico diferencial ya que puede imitar a otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren o la granulomatosis con poliangeítis.

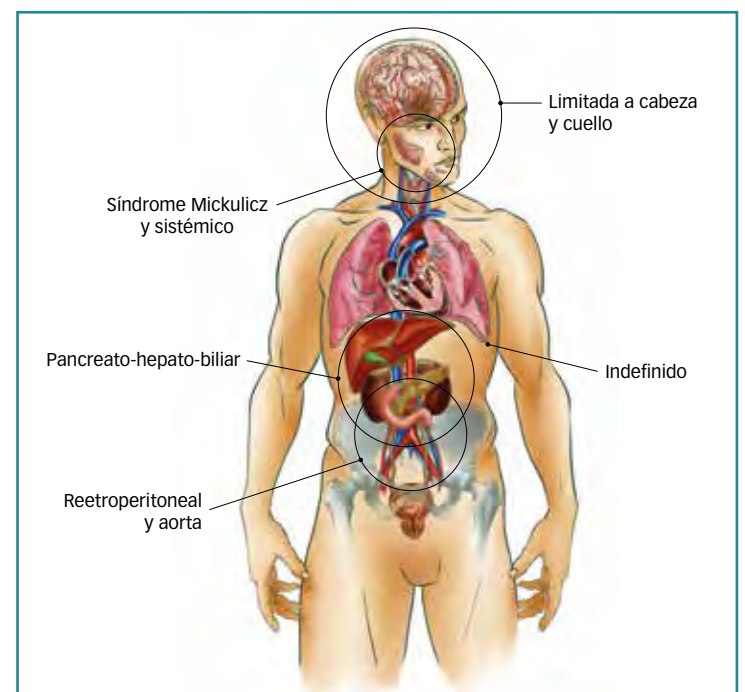


Figura 14.3. Fenotipos clínicos de la ER-IgG4.

■ Diagnóstico

El diagnóstico de la ER-IgG4 se basa en la combinación de hallazgos histopatológicos, clínicos, serológicos y radiológicos característicos.

El diagnóstico es histológico (infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas productoras de IgG4 en los órganos afectados, junto con una forma típica de fibroesclerosis [estoriforme] flebitis obliterativa en venas de mediano y pequeño calibre).

Pueden determinarse los niveles séricos de IgG4, aunque su elevación por sí sola no es diagnóstica. Además, se pueden encontrar estos niveles elevados en otras enfermedades como el asma, la sarcoidosis, cirrosis, el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR) o las miopatías inflamatorias.

Una vez realizado el diagnóstico, se completa el estudio de extensión mediante historia clínica, exploración física, analítica básica de sangre y las pruebas de imagen que se consideren necesarias ► MIR 19-20, 169.

Es frecuente que el diagnóstico de la enfermedad se lleve a cabo como un hallazgo casual, o en el diagnóstico diferencial de neoplasias.

■ Tratamiento

Se basa fundamentalmente en el uso de corticoides a dosis altas con un descenso lento posterior. De hecho, la respuesta a los corticoides es también una forma de confirmar el diagnóstico.

En casos refractarios a corticoides, o en los que no es posible bajar la dosis, se suelen emplear diferentes FAME como metotrexato, micofenolato o azatioprina o fármacos biológicos como rituximab.

14.4. Artropatía neuropática (de Charcot)

Se trata de una **forma agresiva de artropatía degenerativa** que se produce en **articulaciones de miembros** que, por diferentes causas, han perdido la sensibilidad algésica, propioceptiva o ambas junto con los reflejos. Al no tener los mecanismos de protección natural, las articulaciones de la extremidad afectada están sometidas a repetidos traumatismos desarrollando un daño progresivo que acaba produciendo su destrucción.

La distribución de la artropatía neuropática depende del proceso que la desencadene. En el siglo pasado, la tabes dorsal era la causa más frecuente y la artropatía se localizaba en cadera, rodilla y tobillo. Actualmente, la causa más común es la polineuropatía diabética, que produce una artropatía neuropática en el tarso y metatarsofalángicas.

Recuerda

- Suele aparecer en el pie del diabético debido a la polineuropatía sensitiva y a la alteración vascular periférica.

En la población infantil, la causa más habitual es el mielomeningocele. Asimismo, se puede producir en la siringomielia (glenohumeral, codo y carpo), la amiloidosis, la lepra o las inyecciones intraarticulares repetidas de forma excesiva.

El tratamiento se limita a la estabilización de la articulación afectada, ya que el tratamiento del proceso neurológico causal no suele mejorar la alteración articular y la descarga e inmovilización de las articulaciones afectadas suelen ser insuficientes. La fusión de una articulación inestable puede mejorar la funcionalidad y el dolor, pero con frecuencia puede no producirse la unión si la inmovilización no es la correcta.

14.5. Osteoartropatía hipertrófica

Se caracteriza por la **deformidad de los dedos en "palillo de tambor", periostitis y artritis**. La forma secundaria, que se produce en diferentes procesos patológicos, especialmente pulmonares, es la más habitual y afecta a adultos.

Aunque la presencia de dedos "en palillo de tambor" casi siempre es expresión de la osteoartropatía hipertrófica, pueden aparecer de forma aislada (Figura 14.4).



Figura 14.4. Osteoartropatía hipertrófica, dedos "en palillo de tambor". (Autor: Jenaro Graña. Fondo de imágenes de la Sociedad Española de Reumatología).

■ Patogenia

Suelen afectarse principalmente las diáfisis de los huesos largos de las extremidades. El periostio se eleva y se deposita hueso neoformado por debajo del mismo. Posteriormente, se van asentando sucesivas capas que radiológicamente se manifiestan como engrosamiento cortical.

■ Etiología

Respecto a las **causas** de esta enfermedad se distinguen:

- La **forma primaria** puede ser idiopática (en raras ocasiones) o familiar (enfermedad de Touraine-Solente-Golé), también denominada paquidermoperiostitis por la tendencia a producir hipertrofia cutánea generalizada. Se hereda con un patrón autosómico dominante y las manifestaciones articulares aparecen años después de la afectación cutánea.



- La **forma secundaria** aparece relacionada con múltiples enfermedades, siendo las más habituales las neoplasias torácicas (carcinoma broncogénico y tumores pleurales), aunque las infecciones pulmonares crónicas, la fibrosis quística, la neumonitis intersticial crónica y la sarcoidosis pueden producirla. Asimismo, se puede encontrar en casos de cardiopatía congénita con cortocircuito derecha izquierda, endocarditis bacteriana, EII y neoplasias de tracto gastrointestinal.

Recorda

- Las formas secundarias no solo lo son a patología respiratoria, sino también a patología gastrointestinal y cardíaca.

La afectación unilateral debe hacer sospechar la presencia de una alteración vascular subyacente, como las fístulas arteriovenosas de los vasos braquiales o los aneurismas de aorta o arteria subclavia. La afectación aislada de los dedos de los pies puede encontrarse en los aneurismas de aorta abdominal.

■ Manifestaciones clínicas

Los síntomas musculoesqueléticos pueden preceder en meses a los síntomas de la enfermedad subyacente. Se produce más rápidamente si se asocia a tumores malignos. La periostitis produce dolor o quemazón en las extremidades. La artritis o las artralgiás suelen ser muy dolorosas, aunque el líquido sinovial es poco abundante y de características escasamente inflamatorias.

La deformidad de los dedos no se acompaña de dolor, y se caracteriza por la pérdida del ángulo normal de la uña y por el ensanchamiento de los dedos debido a tumefacción de los tejidos blandos.

■ Diagnóstico

La radiología muestra el engrosamiento de la cortical producido por la aposición perióstica y, en fases más avanzadas, la reabsorción de los extremos distales de las falanges. Los estudios radioisotópicos ponen de manifiesto una captación lineal en las diáfisis que puede preceder a los cambios en la radiología convencional.

■ Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad subyacente, de ser eficaz, es posible que consiga la reversión de esta. Los AINE pueden ser eficaces en el control del dolor. Las formas primarias son, en la mayoría de los casos, autolimitadas.

La **Figura 14.5** sintetiza las enfermedades que afectan a las articulaciones según la localización.

14.6. Síndrome VEXAS

El acrónimo VEXAS viene de:

- V: Vacuolas.
- E: Enzima E1.
- X: Ligado a X.
- A: Autoinflamatorio.
- S: Somático.

El síndrome VEXAS es una **enfermedad autoinflamatoria**, debida a una mutación somática adquirida con un cambio de aminoácidos en el gen UBA1 (gen encargado de codificar la enzima E-1 activadora de la ubiquitina, necesaria para iniciar la ubiquitinación, que regula la señalización intracelular, degradación de proteínas y es clave en la autofagia).

■ Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Dado que se trata de una enfermedad autoinflamatoria, su diagnóstico es un verdadero reto dado su fenotipo heterogéneo y las diversas manifestaciones clínicas.

La mayoría de los síntomas son fiebres recurrentes, manifestaciones cutáneas, afectación pulmonar, policondritis nasal o auricular y trastornos hematológicos (anemia microcítica o síndromes mielodisplásicos). Y es característica la presencia de vacuolas en los precursores eritroides y mieloides en la biopsia de médula ósea.

Es importante realizar un buen diagnóstico diferencial en el que se incluyan la policondritis recidivante, el síndrome de Sweet y la poliarteritis nodosa (PAN).

■ Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con síndrome VEXAS incluye glucocorticoides e inmunosupresores obteniendo respuestas variables.

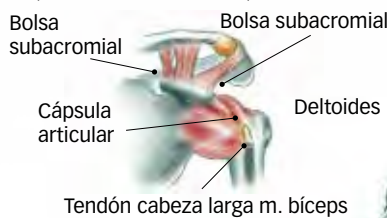
En algunas series de pacientes se plantea también el tratamiento con hipometilantes, trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas o tratamientos biológicos como tocilizumab, azacitidina o ruxolitinib.

Artropatías con afectación ocular

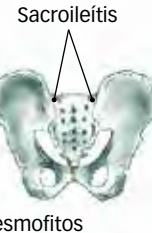
- Sjögren: queratoconjuntivitis seca, xerostomía, úlceras corneales...
- Behçet: uveítis, úlceras genitales y orales, patergia (+), oligoartritis...
- Reiter: conjuntivitis, uretritis, artritis, balanitis circinada...
- Artritis reumatoide: escleritis y epiescleritis
- Espondilitis esclerosante: uveítis anterior

Hombro doloroso

- Tendinitis del manguito de los rotadores
- Tendinitis bicipital
- Bursitis subacromial
- Cervicobraquialgia
- Depósito de hidroxipatita (hombro de Milwaukee)



Columna en "caña de bambú"



Espondilitis anquilosante

Entesitis

Asimétrica, varón joven
FR (-), HLA-B27 (+)
Grandes articulaciones
Miembro inferior
Sindesmofitos
Sacroileítis

Artritis reumatoide

Sinovitis

Simétricas, mujer joven
FR (+), rigidez matutina
Pequeñas articulaciones
Muñeca, MCF, IFP, no IFD
Miembro superior e inferior
Nódulos subcutáneos: codo
Luxación atloaxoidea

Erosiones subcondrales

Osteoporosis en banda



Osteofitos Geodas

Esclerosis subcondral

Artrosis

- Destrucción del cartilago hialino
- Edad avanzada

- Líquido sinovial mecánico
- Dolor se alivia con el reposo
- IFD: nódulos de Heberden
- IFP: nódulos de Bouchard

Disminución del espacio articular

Osteomalacia



Pseudofracturas de Looser-Milkman

Enfermedad de Paget

- Edad avanzada
- Recambio óseo aumentado
- Fosfatasa alcalina e hidroxiprolina
- Ca^{2+} y VSG normal
- Sordera
- Nefrolitiasis
- Sarcoma
- Compresión medular
- Fracturas patológicas



Vértebra "en marco"

Tibia "en sable"

Artropatía psoriásica

Entesitis
FR (-)
Psoriasis
Tipos:

- Poliarticular
- Asimétrica
- IFD
- Mutilante

Falange distal

"Lápiz en copa"

Falange proximal

Condrocálcinosis

Cristales romboidales
Birrefringencia positiva
Ligamento triangular del carpo
Sífnis del pubis
Rodilla

Gota

Cristales en forma de aguja
Birrefringencia negativa
1.ª metatarsofalángica

Figura 14.5. Resumen de las principales enfermedades reumatológicas.



Casos clínicos

Un fumador de 68 años consulta por presentar, en los últimos 2 meses, dolor intenso en ambas regiones tibiales anteriores, artritis de rodilla y tobillo, y acropaquias. Una radiografía muestra periostitis en ambas tibias. ¿Qué estudio complementario, entre los siguientes, estaría indicado realizar, en primer lugar, al paciente?

- 1) Determinación de factor reumatoide.
- 2) Radiografía simple de tórax.
- 3) Gammagrafía ósea.
- 4) Medición de hormona paratiroidea.

RC: 2

¿Qué diagnóstico le parece más probable en un varón de 45 años que presenta condritis auricular, oligoartritis no erosiva, insuficiencia aórtica, episcleritis y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos negativos?

- 1) Síndrome de Cogan.
- 2) Granulomatosis de Wegener.
- 3) Síndrome de Reiter.
- 4) Policondritis recidivante.

RC: 4

Una mujer de 42 años acude a tu consulta por un cuadro de dolor de ritmo mecánico, tanto a nivel axial como periférico, que describe "como agujetas" y no consigue calmar con analgésicos pautados por su médico de Atención Primaria. Refiere que el cuadro lleva varios meses de evolución y asocia un cansancio extremo que le dura todo el día, se encuentra "sin

fuerzas para hacer nada". Además, presenta una sensación de sueño no reparador acompañado de insomnio de conciliación en ocasiones. Toda esta situación le está suponiendo un gran impacto tanto en su vida laboral como personal, por tener gran incapacidad para realizar las actividades que antes hacía. Relata que se siente triste y angustiada todo el tiempo, y no percibe comprensión por parte de la gente de su entorno. Antes de acudir a su consulta ha visitado a múltiples especialistas y aporta numerosas pruebas (analíticas completas, inmunologías, radiografías y RMN de varias localizaciones, electromiogramas e incluso una biopsia muscular) con resultado completamente normal, las entrega afirmando que es "su última esperanza" de conseguir un diagnóstico y recuperarse. Respecto a la patología que sospecha en esta paciente ¿qué medidas considera más adecuadas para su manejo?

- 1) Solicitar una nueva RM de sacroilíacas, porque claramente esta paciente presenta algún tipo de espondiloartropatía.
- 2) Remitir a la paciente a urgencias de Psiquiatría porque presenta un trastorno somatomorfo.
- 3) Decirle a la paciente que presenta un cuadro compatible con fibromialgia y pautarle tramadol a dosis bajas, junto con relajantes musculares y recomendación de realizar reposo.
- 4) Diagnosticar a la paciente de fibromialgia y dedicar el tiempo necesario para explicarle a ella y a su familia en qué consiste la enfermedad. Recomendarle a la paciente alguna terapia psicológica complementada con ejercicio suave habitual y recetarle algún fármaco para ayudarla con su estado de ánimo como, por ejemplo, duloxetine.

RC: 4

Bibliografía

- Argyropoulou OD, Valentini E, Ferro F, *et al.* One year in review 2018: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 112(3):14-26.
- Alonso Ruíz A, Alperi López M, Álvaro-García Álvaro JM, *et al.* Manual SER de enfermedades reumáticas, 6.ª ed. Elsevier, 2014.
- Arenas Guzmán R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento, 6.ª ed. McGraw-Hill/Interamericana, 2015.
- Berbari E, Dagher R, Riaz T, Tande AJ, *et al.* Prosthetic joint infection: treatment. *Uptodate.* Massachusetts. 2019 [Jan 2019; Feb 2019].
- Bijlsma JWJ, Hachulla É, Pereira da Silva JA, *et al.* Textbook on Rheumatic Diseases. Londres. BMJ Group, 2015.
- Borstnar CR, Cardellach F. Farreras-Rozman. Medicina Interna, 18.ª ed.; volúmenes 1-2. Studentconsult, en español. Barcelona. Elsevier, 2016.
- Both T, Dalm VA, van Hagen PM, *et al.* Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci.* 2017;14(3):191-200.
- Carreira PE, García Martos A. Guía práctica en esclerosis sistémica. Permanyer, 2022.
- Clarke C, Dux A. Chest X-Rays for medical students. Wiley-Blackwell, 2011.
- Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, *et al.* EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1125-35.
- Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, *et al.* Kelley y Firestein. Tratado de reumatología, 10.ª ed. Barcelona. Elsevier España, 2018.
- Firestein GS. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. En: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, *et al.* Textbook of Rheumatology. Philadelphia. Elsevier, 2017.
- Fondo de imagen [Internet]. SER [citado 2019 ene 12]; Disponible en: <https://www.ser.es/profesionales/que-hacemos/publicaciones/fondo-de-imagen/>
- García D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378:2010-2021.
- Goldenberg D, Sexton S. Septic arthritis in adult. *Uptodate.* Massachusetts. 2019 [Jan 2019; Feb 2019].
- Haaga JR, Boll DT. CT and MRI of the whole body, 6.ª ed. Elsevier, 2017.
- Jennette JC. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(5):603-606.
- Kasper D, Fauci A, Hauser S, *et al.* Principios de Medicina Interna, 19.ª ed.; volúmenes 1-2. México. McGraw-Hill, 2016.
- Klaussner J. Disseminated gonococcal infection. *Uptodate.* Massachusetts. 2019 [Jan 2019; Feb 2019].
- Korzenik JR. Investigational therapies in the medical management of Crohn disease. *Uptodate.* Disponible en: <https://www.uptodate.com>
- Kroon FPB, Carmona L, Schoones JW, *et al.* Efficacy and safety of non-pharmacological, pharmacological and surgical treatment for hand osteoarthritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *RMD Open.* 2018;4(2):e000734.
- Latarjet M, Ruiz-Liard A. Anatomía humana, 4.ª ed. Panamericana, 2004.
- Lalani T. Osteomyelitis in adults: clinical manifestations and diagnosis. *Uptodate.* Massachusetts. 2019 [Jan 2019; Feb 2019].
- Bennett JE, Dolin R, Blaser, Mandell MJ. Douglas y Bennett. Principios y Práctica de las Enfermedades Infecciosas, 8.ª ed. Elsevier, 2015.
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, *et al.* Guía terapéutica antimicrobiana. Antares, 2018.
- Mok CC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2014;18(2):154-163.
- Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, *et al.* Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2019;15(4):188-210.
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358(9):929-939.
- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(10):957-970.
- Ross. Septic Arthritis of native joints. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(2):203.
- Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, *et al.* EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1484-1494.
- SER. Manual SER de enfermedades reumáticas, 6.ª ed. Elsevier, 2014
- SER. Tratado SER de diagnóstico y tratamiento de enfermedades autoinmunes sistémicas. Panamericana, 2018.
- SER - Sociedad Española de Reumatología [Internet]. SER [citado 2019 ene 12]; Disponible en: <https://www.ser.es/>
- SER. Guía Gota SER [citado 2019 ene 12]; Disponible en: <https://www.ser.es/practicaClinica/GuipClinGot/>
- Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet.* 2017;390(10089):73-84.
- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, *et al.* Rheumatoid Arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18001.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:960-977.
- Takagi Y, Nakamura H, Sumi M, *et al.* Combined classification system based on ACR/EULAR and ultrasonographic scores for improving the diagnosis of Sjögren's syndrome. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195113.



- ⊙ Tornero J, Blanco FJ, *et al.* Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER. Madrid. Panamericana, 2018.
- ⊙ Torre Alonso JC, Díaz del Campo Fontecha P, Almodóvar R, *et al.* Recommendations of the Spanish Society of Rheumatology on treatment and use of systemic biological and non-biological therapies in psoriatic arthritis. *Reumatol Clin.* 2018;14(5):254-268.
- ⊙ VV.AA. Prevalence of Rheumatic diseases in adult population in Spain. Episer 2016 study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(Suppl 2):535.
- ⊙ Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, *et al.* 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-991.
- ⊙ Watt FE, Gulati M. New Drug Treatments for Osteoarthritis: What is on the Horizon? *Eur Med J Rheumatol.* 2017;2(1):50-58.
- ⊙ Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP, *et al.* Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology, 8.^a ed. McGraw-Hill/ Interamericana, 2017.

En la realización de este manual han intervenido:

Coordinación del proyecto multidisciplinar:

Sandra León Paraíso, Fernando de Teresa Galván y Fernando de Teresa Mansilla

Coordinación editorial:

Sonia Clavería Irazo

Edición:

Marta García Cortizas y Belén Martín Armand

Corrección:

Ana Sancho Rosales y Equipo CTO

Ilustración de cubierta:

Txema Martínez Ávila

Ilustración de interior:

Marina Heredia Marcos y Óscar Vivas Arias

Diseño de interiores:

Txema Martínez Ávila y Victoria Rivas Guerra

Algoritmos y otros gráficos:

Victoria Rivas Guerra

Maquetación e impresión:

Cañizares Artes Gráficas

Material digital:

Adaptación digital:

Óscar Díaz González, Adrián Gutiérrez Álvarez, Juan Carlos Quintero de Teresa y José Antonio Serrano Sánchez

Equipo multimedia:

Cecilia León Paraíso, María López Romero, Daniel Paraíso Frías, Beatriz Parrondo Jiménez y Miriam Rodríguez Paredes

Agradecimientos:

Asier Albarrán Rodríguez, Alba Bernad Sanz, Roxana Cerdá Cosme, Magdalena Espigares Rodríguez, Sergio Mata Redondo, Laura Miño Cifuentes, Laura Ponce Pastor, Vanessa Spranger Hierro y Audrey Carolina Vargas Velasco